

Université de Montréal

**L'impact du vieillissement neuroanatomique sur les ondes lentes du sommeil**

par Jonathan Dubé

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

En vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences en psychologie

Août 2014

© Jonathan Dubé, 2014

## RÉSUMÉ

Les ondes lentes (OL) sur l'électroencéphalogramme caractérisent le sommeil dit lent. Leur production dépend de la synchronisation de l'activité neuronale dans un large réseau néocortical. Les OL présentent d'importants changements au cours du vieillissement, et ce, dès le milieu de l'âge adulte. L'objectif de ce mémoire est d'évaluer la contribution de l'amincissement cortical dans les modifications des caractéristiques des OL durant l'âge adulte. Notre étude montre que la densité (nb/min) et l'amplitude ( $\mu\text{V}$ ) des OL est liée à l'épaisseur de plusieurs régions du cortex chez des sujets jeunes et âgés. Toutefois, la pente des OL ( $\mu\text{V/s}$ ) n'a pas semblé en relation avec la neuroanatomie. Des analyses de médiation montrent que la diminution de la densité des OL chez les personnes âgées s'explique par l'amincissement de gyri frontaux et temporaux, alors que les effets de l'âge sur l'amplitude des OL s'expliquent par l'amincissement d'un ensemble plus grand de régions corticales.

**Mots clefs :** sommeil, vieillissement normal, ondes lentes, homéostasie synaptique, épaisseur corticale, médiation, électroencéphalographie, imagerie par résonance magnétique

## ABSTRACT

Sleep slow waves (SW) on the electroencephalogram (EEG) reflect synchronous alternance between depolarization and hyperpolarisation states in many cortical neurons. As soon as in the middle-years of life (around 45-50 years old), sleep SW change considerably. In this master's thesis, we investigated the role of cortical thinning in normal age-related changes in characteristics of sleep SW. Our results show that SW amplitude ( $\mu\text{V}$ ) and density(nb/min) are linked to cortical thickness in many cerebral regions in young and older subjects. However, SW slope did not present significant associations with cortical thickness. Mediation analysis showed that specific thinning in right middle frontal and middle temporal gyri explained age-related changes in SW density, whereas thinning in a large-scale network of regions explained age-related changes in SW amplitude. As a whole, our results shows that thinning in cortical regions involved in SW generation and propagation are associated with age-related changes in sleep SW.

**Keywords:** sleep, normal aging, slow waves, synaptic homeostasis, cortical thickness, mediation analysis, electroencephalogram, magnetic resonance imaging

## TABLE DES MATIERES

<b>Résumé .....</b>	<b>ii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>iii</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>iv</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>v</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>vi</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>vii</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>x</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 - Contexte théorique.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Structure du cortex cérébral .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Types de cellules corticales.....	3
1.1.2. Organisation histologique du cortex .....	5
1.1.3. Organisation cytoarchitectonique et fonctionnelle du cortex .....	9
1.1.4. L'épaisseur corticale .....	12
<b>1.2. Activité fonctionnelle générée dans le cortex .....</b>	<b>17</b>
1.2.1. Biophysique de l'EEG .....	17
1.2.2. Les oscillations de l'EEG.....	21
1.2.3. Oscillations cérébrales durant le sommeil.....	23
1.2.4. Génération et propagation de l'activité corticale en sommeil en relation avec l'EEG .....	31
1.2.5. La régulation homéostatique des ondes lentes .....	36
<b>1.3. Sommeil et la vie adulte .....</b>	<b>39</b>
1.3.1. Les effets de l'âge sur les oscillations de l'EEG en sommeil lent et sur les ondes lentes.....	40
1.3.2 Les effets de l'âge sur les ondes lentes et l'hypothèse des changements corticaux .....	42
<b>Chapitre 2 - Problématique, objectifs et hypothèses .....</b>	<b>43</b>
<b>Problématique.....</b>	<b>43</b>
Objectifs .....	43
Hypothèses .....	44
<b>Chapitre 3 – Expérimentation.....</b>	<b>45</b>
<b>Chapitre 4 – Discussion .....</b>	<b>96</b>
<b>4.1. Résumé des principaux résultats de l'étude .....</b>	<b>96</b>
<b>4.2. Hypothèses sur les mécanismes explicatifs.....</b>	<b>98</b>
4.2.1. Effets de l'âge sur la génération des états neuronaux sous-tendant les ondes lentes. ....	99
4.2.2. Effets de l'âge sur les dipôles sous-tendant les ondes lentes .....	106
4.2.3. Effets de l'âge sur la plasticité synaptique et relation avec la cognition. ....	109
<b>4.3. Implications fonctionnelles .....</b>	<b>112</b>
4.3.1. Rôle des OL dans la consolidation de la mémoire au cours du vieillissement. ....	113
4.3.2. Rôle des OL dans la régulation du niveau de conscience lors du vieillissement.....	114
<b>4.4. Limites .....</b>	<b>115</b>
<b>4.5. Conclusions et études futures .....</b>	<b>119</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>121</b>



## LISTE DES TABLEAUX

### Chapitre 1 : Contexte théorique

**Table 1.** L'épaisseur corticale chez l'humain.

### Chapitre 2 : *Cortical thinning explains age-related changes in sleep slow waves*

**Table 1.** Polysomnographic variables

**Table 2.** SW variables

**Table 3.** Positive associations between SW characteristics and cortical thickness

**Table 4.** Conjunct effect of age and SW characteristics on cortical thickness

**Table 5.** Simple mediation analysis for SW density

**Table 6.** Simple mediation analysis for SW amplitude

**Table 7.** Parallel mediation analysis for SW density

**Table 8.** Parallel mediation analysis for SW amplitude

## LISTE DES FIGURES

### Chapitre 1 : Contexte théorique

**Figure 1.1.** Les six couches du néocortex

**Figure 1.2.** Carte convexe et médiane de la structure cytoarchitectonique du cortex cérébral

**Figure 1.3.** Carte de l'épaisseur corticale de sujets humains

**Figure 1.4.** Émergence de dipôles orientés liés à l'activité synaptique.

**Figure 1.5.** Structure du réseau thalamo-cortical

**Figure 1.6.** Exemple de tracé d'EEG chez un jeune adulte.

### Chapitre 3 : *Cortical thinning explains age-related changes in sleep slow waves*

**Figure 3.1.** Model explaining age-related changes in SW characteristics by thinning of cortical thickness

**Figure 3.2** Higher SW density and SW amplitude predict thicker cortices in specific cerebral regions

**Figure 3.3.** SW density is positively associated with cortical thickness in regions also showing age-related thinning

**Figure 3.4.** SW amplitude is positively associated with cortical thickness in regions also showing age-related thinning

### Chapitre 4 : Discussion

**Figure 4.1.** Effet du vieillissement sur les neurones pyramidaux.

**Figure 4.2** Effet de l'âge sur les épines dendritiques.

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

<b>AB</b>	Aire de Brodmann
<b>AOL</b>	Activité à ondes lentes
<b><i>CT</i></b>	<i>Cortical thickness</i>
<b>DBI</b>	Déclenchant en bouffées de manière intrinsèque
<b><i>DMN</i></b>	<i>Default-mode network</i>
<b>EC</b>	Épaisseur corticale
<b>EEG</b>	Électroencéphalogramme
<b>GABA</b>	Acide gamma-aminobutyrique
<b><i>ICV</i></b>	<i>Intracranial volume</i>
<b><i>IFP</i></b>	<i>Infero-parietal lobule</i>
<b>IRM</b>	Imagerie par résonnance magnétique
<b>IRMf</b>	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
<b><i>ITG</i></b>	<i>Infero-temporal gyrus</i>
<b><i>MFG</i></b>	<i>Middle frontal gyrus</i>
<b><i>MRI</i></b>	<i>Magnetic resonance imaging</i>
<b>NMDA</b>	N-méthyl-D-aspartate
<b><i>NREM</i></b>	<i>Non-rapid eye movement</i>
<b>OL</b>	Onde lente
<b>PLT</b>	Potentialisation à long-terme
<b><i>PSG</i></b>	<i>Polysomnography</i>
<b><i>PSP</i></b>	<i>Post-synaptic potential</i>
<b>RE</b>	Réticulaire
<b><i>RFT</i></b>	<i>Random-field theory</i>
<b>RMPD</b>	Réseau mode par défaut
<b>SL</b>	Sommeil lent
<b>SMT</b>	Stimulation magnétique transcrânienne
<b>SP</b>	Sommeil paradoxal
<b><i>SPL</i></b>	<i>Superior parietal lobule</i>
<b><i>STG</i></b>	<i>Superior temporal gyrus</i>
<b><i>SW</i></b>	<i>Slow wave</i>

<b><i>SWA</i></b>	<i>Slow-wave activity</i>
<b>TC</b>	Thalamo-cortical (e)
<b><i>VBM</i></b>	<i>Voxel-based morphometry</i>
<b><i>WM</i></b>	<i>White matter</i>

*Pour mon ami et professeur François Filiatrault,  
qui sait faire naître l'amour des lettres, des arts et des sciences*

## REMERCIEMENTS

*La réalisation de ce mémoire de maîtrise fut, pour moi, comparable à une excitante (et parfois épuisante) aventure. Et comme toute bonne aventure possède, à son cœur, un groupe constitué de plusieurs individus, celle-ci met en scène de nombreux collègues, amis et membres de la famille.*

*À ma directrice de recherche, Julie Carrier, merci. Julie, tu m'as accueilli dans ton laboratoire, il y a trois ans. Tu m'as fourni, sans relâche, appui et conseils, et m'as encouragé à poursuivre mes nombreux intérêts. Merci pour ta confiance, ton humanisme et pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche. Je tiens également à témoigner ma reconnaissance à Mr. Jean-Marc Lina, sans qui le présent mémoire aurait eu une forme bien différente. Merci Jean-Marc pour ton ouverture, ton humour et pour ta pédagogie. Cette aventure n'aurait pas été pareille sans vous deux.*

*Le passage au Centre d'études en médecine du sommeil m'a permis de rencontrer plusieurs individus ayant marqué mon parcours. Marjolaine Lafortune, chère « grande » sœur, tu m'as guidé lors de mes balbutiements en recherche. Marjolaine, merci d'avoir répondu, avec autant de sérieux, à mes courriels du petit matin, ainsi que pour ton optimisme et ton sourire lors des moments les plus difficiles. À Zoran Sekerovic, avec qui les discussions sur les étoiles demeurent inoubliables, merci d'avoir été là. À Véronique Daneault, merci de m'apprendre perpétuellement la définition d'un travail bien fait. Mon quotidien aurait aussi été fort différent sans les étudiants, avec qui j'ai partagé et continue de partager le quotidien : Maude Bouchard, Thaïna Rosinvil, Pierre-Olivier Gaudreault, Véronique Latreille et Benjamin Gaudet-Fex. Merci de me faire rire et me faire sentir en famille. Merci aux assistants (Alex Loïselle et Justin Bouvier) avec qui il fut et demeure un plaisir de travailler.*

*Je tiens à témoigner ma reconnaissance à l'équipe du CEAMS, dynamique et chaleureuse. Je remercie Sonia Frenette, Mireille Charron, Francine Rivard, Jean Paquet, Gaétan Poirier, Jonathan Godbout, Tyna Paquette et Hélène Blais pour leur support inconditionnel en cas de besoin. Vous savez créer ce climat qui rend le CÉAMS si spécial. Merci d'être (ou d'avoir été) les gardiens du phare. Enfin, la famille et les amis. Michèle, merci de l'énergie que tu as mise, et continue d'investir, pour me donner les outils afin que je puisse aller là où que je le veuille. Surtout dans les moments difficiles, où tu m'as toujours dit que tout irait bien. Renaud, merci pour ton ouverture, ta générosité et ta volonté de me voir me dépasser. Je n'y serais pas arrivé sans vous deux. Gilles, merci de ton accueil, sans faille, à chaque fois que je retourne au bercail. Annie, merci d'avoir su me faire sentir chez moi à La Prairie. À mes amis, Xavier, Catherine, Raphaël-Hugo, Emy, Alexandre, Maxime et François : vous m'avez compris, soutenu et avez enduré plusieurs de mes périodes d'indisponibilités. Merci de m'avoir encouragé, depuis toutes ces années, à poursuivre mes rêves.*

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

*Le sommeil est pour l'ensemble de l'homme ce que le remontage est à la pendule.*

Arthur Schopenhauer, Aphorisme sur la sagesse dans la vie.

Une légende des Grecs anciens relate que la fatigue ressentie à la fin d'une journée typique serait due à l'influence d'Hypnos, divinité ayant le pouvoir de plonger les hommes dans une torpeur irrésistible, les forçant à contempler l'errance de démons qu'Euripide (480 av. J.-C.) dénommait *Oneiroi* (ὄνειροι, en grec : rêves). Depuis ces conceptions mythologiques, la raison pour laquelle les humains passent le tiers de leur vie inconscients n'a cessé d'occuper l'esprit de bon nombre de penseurs. De ceux-ci, Aristote se démarque en proposant une thèse biologique qui aura des répercussions majeures et durables sur la pensée scientifique : le sommeil est un état nécessaire, un passage obligé permettant la restauration du corps et de ses fonctions physiologiques. Il écrit, en effet, que « nous savons que le sommeil est une fonction nécessaire, [...] l'animal ne peut vivre sans [le sommeil]; [...] parce que c'est le repos qui le conserve » [*Traité du sommeil et de la veille*, -350 av J.-C., traduction libre].

La communauté scientifique n'est pas encore arrivée à un consensus quant aux fonctions du sommeil. Toutefois, celui-ci semble essentiel à la santé corporelle et mentale; on sait que les capacités attentionnelles, d'apprentissage, de créativité, de résolution de problèmes, tout comme le bien-être ainsi que plusieurs fonctions physiologiques, sont toutes compromises par un sommeil insuffisant (Doran, Van Dongen, & Dinges, 2001 ; Horne, 1988 ; Linde & Bergström, 1992 ; Patrick & Gilbert, 1896 ; Pilcher & Huffcutt, 1996 ; Walker, Liston, Hobson, & Stickgold, 2002 ; Yoo, Hu, Gujar, Jolesz, & Walker, 2007). Au-delà des individus, le sommeil semble essentiel au fonctionnement des neurones. Après avoir été excité par une stimulation extérieure, un regroupement typique de neurones adopterait inévitablement un comportement observé spécifiquement lors du sommeil lent profond : une lente alternance de leur potentiel de membrane entre un état de dépolarisation et d'hyperpolarisation (Hinard et al., 2012 ; Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993a). Cette « oscillation lente » dans le potentiel de membrane des neurones, qui peut aussi se discerner sur l'électroencéphalogramme (EEG) humain comme des ondes lentes (OL) de basse fréquence (<4Hz) et de grande amplitude (>75 uV), leur

permettrait d'enclencher un processus de nettoyage et de réparation cellulaire, optimisant leur fonctionnement ultérieur (Vyazovskiy & Harris, 2013). Le sommeil, de par le type d'activité qu'il impose aux neurones, contribuerait ainsi à l'homéostasie et au bon fonctionnement du cerveau.

Le sommeil est en constant changement au cours de la vie d'un individu. Entre le début de l'âge adulte et la sénescence, on observe une diminution de la qualité subjective du sommeil mais aussi des altérations dans les mesures objectives de celui-ci sur l'EEG. Une diminution du nombre d'OL sur l'EEG ainsi qu'une réduction de leur amplitude est typique chez les dormeurs en bonne santé prenant de l'âge (Carrier et al., 2011). Étant donné le rôle du sommeil dans la fonction neuronale, certains auteurs suggèrent que les modifications de celui-ci au cours du vieillissement pourraient accélérer le déclin cognitif et jouer un rôle dans le déclenchement de troubles comme la maladie d'Alzheimer (Lucey & Bateman, 2014). Très peu d'informations sont toutefois connues quant aux mécanismes précipitants les changements normaux dans les OL du sommeil chez les personnes âgées. Plusieurs études indiquent que le processus menant à la génération des OL dépendrait de l'organisation anatomo-physiologique du cortex (Timofeev, 2012). De manière intéressante, les études in vivo chez l'humain montrent que l'épaisseur corticale changerait dès le début de l'âge adulte et ce jusque durant la sénescence (Lemaitre et al., 2012). Cet amincissement cortical lié à l'âge pourrait même prédire une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués à l'éveil sur l'EEG ainsi que du fonctionnement cognitif dans les populations vieillissantes (Burzynska et al., 2012 ; Fjell, Walhovd, Fischl, & Reinvang, 2007). Toutefois, le lien entre l'amincissement cortical et l'activité cérébrale en sommeil n'a jamais été étudié. Ce mémoire vise à examiner la relation entre les modifications d'épaisseur corticale et dans les OL au cours du vieillissement.

Le premier chapitre sera consacré au contexte théorique menant à nos hypothèses de recherche. Les concepts et notions importants y seront définis, tels que la structure du néocortex et sa relation à l'activité oscillatoire durant le sommeil. De même, les effets du vieillissement sur le sommeil, les OL et l'épaisseur corticale seront décrits. Le second chapitre est constitué de l'article exposant le cœur des résultats de recherche de ce travail. Enfin, le troisième chapitre discute de la portée théorique de nos résultats ainsi que des implications pour les études qui suivront.



## **CHAPITRE 1 - CONTEXTE THÉORIQUE**

Ce chapitre contient trois sections. Tout d'abord, nous définirons certaines notions neuroanatomiques afin de bien comprendre comment l'organisation corticale supporte la génération et la propagation des oscillations cérébrales en sommeil (dont les OL). Ensuite, les états de vigilance (éveil, sommeil lent, sommeil paradoxal) et les mécanismes liés aux oscillations qu'on retrouve dans ces différents états seront discutés; enfin, nous aborderons les modifications des OL au cours du vieillissement ainsi que la relation entre ces modifications et les changements dans l'épaisseur corticale.

### **1.1. Structure du cortex cérébral**

Le cortex cérébral constitue la couche externe des hémisphères cérébraux et compose l'environnement cellulaire (en interaction avec le système thalamique) dans lequel sont générées les oscillations cérébrales. Cette couche de « matière grise » a une épaisseur qui varie entre 1.5 et 4.5 millimètres selon la région. Le tissu cortical est organisé selon une structure particulière et est constitué de cellules gliales ainsi que de deux principaux types de neurones : les neurones pyramidaux et les interneurones (Mountcastle, 1998).

#### **1.1.1. Types de cellules corticales**

Les neurones pyramidaux sont les principaux neurones de projection du cortex et constituent entre 70 et 80% de l'ensemble de ses neurones. Ces cellules forment le groupe de neurones excitateurs majoritaire du cerveau (DeFelipe & Fariñas, 1992), bien que d'autres neurones soient aussi excitateurs, comme, par exemple, les interneurones épineux étoilés du cortex. On retrouve les corps cellulaires (soma) des cellules pyramidales dans l'ensemble des six couches laminaires du cortex (voir plus bas pour une description de ces couches) à l'exception de la couche I, dite moléculaire (la plus près du scalp), là où se projettent les terminaisons des dendrites apicales de ces cellules. Malgré le fait que la morphologie des neurones pyramidaux puisse varier entre différentes régions cérébrales, celle-ci est remarquable de par plusieurs caractéristiques distinctives. Les cellules pyramidales se remarquent, d'une part, par une dendrite unique se projetant à partir de leur sommet (l'apex), et d'autre part, par un arbre d'intégration étendu

émergeant à la base de leurs corps cellulaires et constitué de plusieurs dendrites distinctes. La dendrite apicale s'étend habituellement de quelques centaines de microns avant de former de nombreuses ramifications qui aboutiront dans la couche superficielle du cortex. Par ailleurs, l'arbre dendritique basal des cellules pyramidales comprend 4 à 5 dendrites qui émergeront directement du soma avant de former des ramifications. Ces ramifications présenteront des formes diverses et plusieurs niveaux de complexité. Par exemple, l'aire totale de ces arbres d'intégration ne font que  $20.06 \times 10^3 \mu\text{m}^2$  dans les aires visuelles primaires, mais s'étendent jusqu'à  $122.26 \times 10^3 \mu\text{m}^2$  dans les régions cérébrales de plus haut niveau (Elston & Rosa, 1998). Par ailleurs, il faut noter que les dendrites basales et les dendrites apicales sont toutes deux parsemées d'épines dendritiques. Ces épines servent de sites post-synaptiques, permettant aux neurones pyramidaux d'intégrer les signaux provenant de plusieurs afférences. En intégrant l'information afférente distribuée sur toutes ses dendrites, une cellule pyramidale saine pourra recevoir entre 5000 et 60 000 contacts synaptiques (Mountcastle, 1998). Enfin, l'axone de projection des neurones pyramidaux est habituellement orienté vers le bas et peut faire plusieurs centimètres de distance; celui-ci quitte le cortex tout en faisant des connexions avec les dendrites de plusieurs cellules corticales ainsi qu'avec des structures sous-corticales, notamment le thalamus. De par leur morphologie, ces neurones jouent un rôle majeur dans la propagation et l'intégration des signaux neuronaux (pour une revue, voir Spruston, 2008).

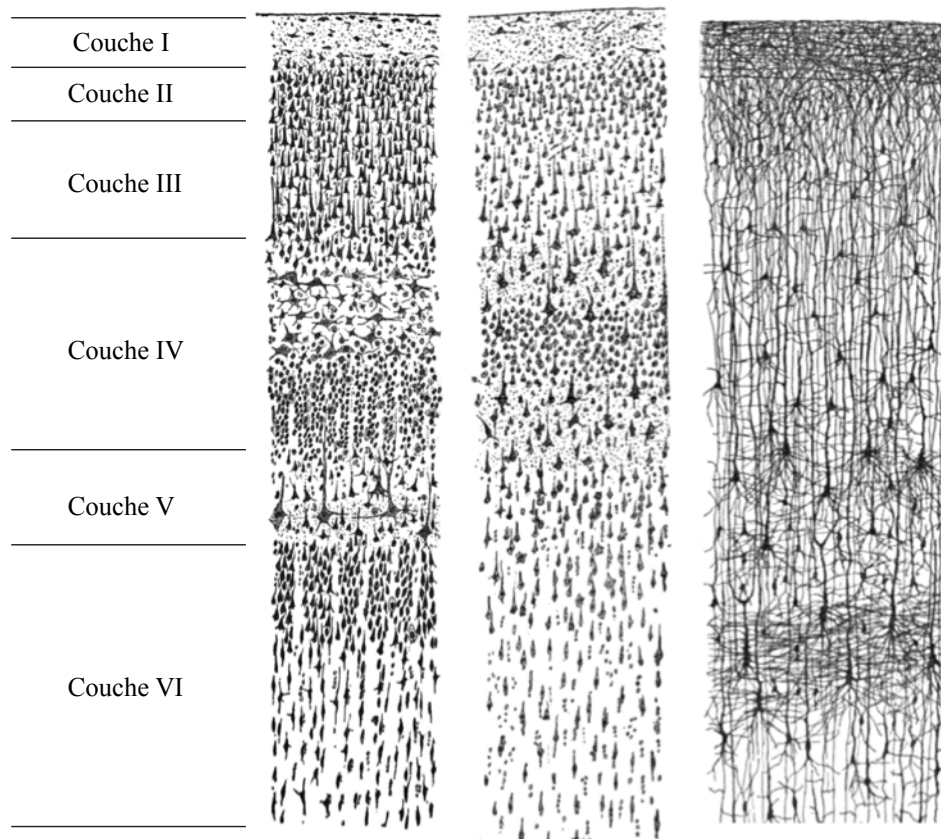
Les interneurones corticaux sont majoritairement inhibiteurs (utilisant l'acide gamma-aminobutyrique, ou GABA, comme neurotransmetteur principal) et forment environ 20% des neurones corticaux. Ceux-ci se présentent avec une diversité beaucoup plus grande que ce qui est observé pour les neurones pyramidaux, avec des profils morphologiques, physiologiques et moléculaires distincts (Markram et al., 2004 ; Soltesz, 2006). Ces neurones jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité des neurones corticaux. Il est plus aisé de bien comprendre les divers rôles que jouent les interneurones en s'intéressant aux manières par lesquels ceux-ci contactent leur cibles post-synaptiques. On trouve d'abord des interneurones fournissant une inhibition périsomatique, c'est à dire pouvant inhiber soit l'axone ou encore le corps cellulaires de plusieurs

autres neurones. Par exemple, les cellules chandeliers inhibent le segment initial de l'axone d'environ 1000-1500 autres neurones, alors que les cellules corbeilles inhibent le corps cellulaire d'environ 1500-2000 neurones. Également, un grand nombre d'interneurones prend plutôt pour cibles les dendrites des autres cellules corticales plutôt que leurs axones ou leurs corps cellulaires. Enfin, certains interneurones évitent spécifiquement les neurones pyramidales et contactant exclusivement d'autres interneurones, permettant ainsi la création d'assemblées complexes de neurones inhibiteurs. Il a été observé que certains des interneurones prenant pour cibles ou bien les dendrites d'autres cellules corticales ou encore d'autres interneurones pouvaient posséder de longs axones, parfois de plusieurs millimètres, et pouvant s'étendre dans plusieurs régions cérébrales distinctes. Par exemple, certains de ces interneurones projettent au-delà de la ligne médiane et contactent ainsi des neurones dans l'hémisphère controlatéral. L'organisation complexe de la circuiterie inhibitrice lui donne alors un rôle clef dans la synchronisation de l'activité de plusieurs neurones dans tout le cerveau et la genèse de plusieurs types d'oscillations cérébrales (J.-Y. Chen, Chauvette, Skorheim, Timofeev, & Bazhenov, 2012 ; Dupret, Pleydell-Bouverie, & Csicsvari, 2008 ; Stark et al., 2014 ; Traub, Whittington, Stanford, & Jefferys, 1996).

### **1.1.2. Organisation histologique du cortex**

Malgré sa complexité, le néocortex est organisé d'une manière répétitive et cohérente. Sa cytoarchitecture se sépare d'une part en une organisation en six couches laminaires horizontales et d'autre part en une organisation en minicolonnes perpendiculaires à la surface corticale (Kaas, 2012).

L'organisation laminaire se retrouve chez plusieurs espèces animales et est sensiblement uniforme entre les différentes régions cérébrales. Toutefois, le néocortex, qui constitue 90% du cortex cérébral est organisé en six couches horizontales, alors que l'allocortex, phylogénétiquement plus ancien, est organisé seulement en quatre couches. Ce dernier forme les cortex parahippocampiques, hippocampiques, cingulaires et olfactifs. Ces différentes couches se distinguent par la composition de leurs neurones et la densité de ceux-ci.



**Figure 1.1. Les six couches du néocortex.** On observe des tracés par Santiago Ramón y Cajal (1899) illustrant bien les six couches corticales du cortex, par différentes méthodes et dans plusieurs régions cérébrales chez l'humain. À gauche, un tracé à partir d'un marquage par méthode de Nissl dans le cortex visuel primaire de l'adulte. Au centre, un tracé à partir d'un marquage par méthode de Nissl dans le cortex moteur primaire de l'adulte. À droite, un tracé à partir d'un marquage par méthode de Golgi dans le cortex d'un enfant. Le marquage par méthodes de Nissl illustre les corps cellulaires alors que le traçage par Golgi présente les axones. Le marquage manuel des couches a été effectué sur la figure provenant du cortex visuel (celle à la gauche). Il faut noter qu'il n'y a pas une correspondance exacte entre l'épaisseur des couches d'une région à l'autre. Modifié depuis Cajal (1899). **Domaine public.**

La couche I, plus superficielle et près de la surface du crâne, est dénommée la couche plexiforme, ou *moléculaire*, et ne comprend que les corps cellulaires de petits interneurons inhibiteurs ainsi que les projections dendritiques des neurones pyramidaux, dont les corps cellulaires

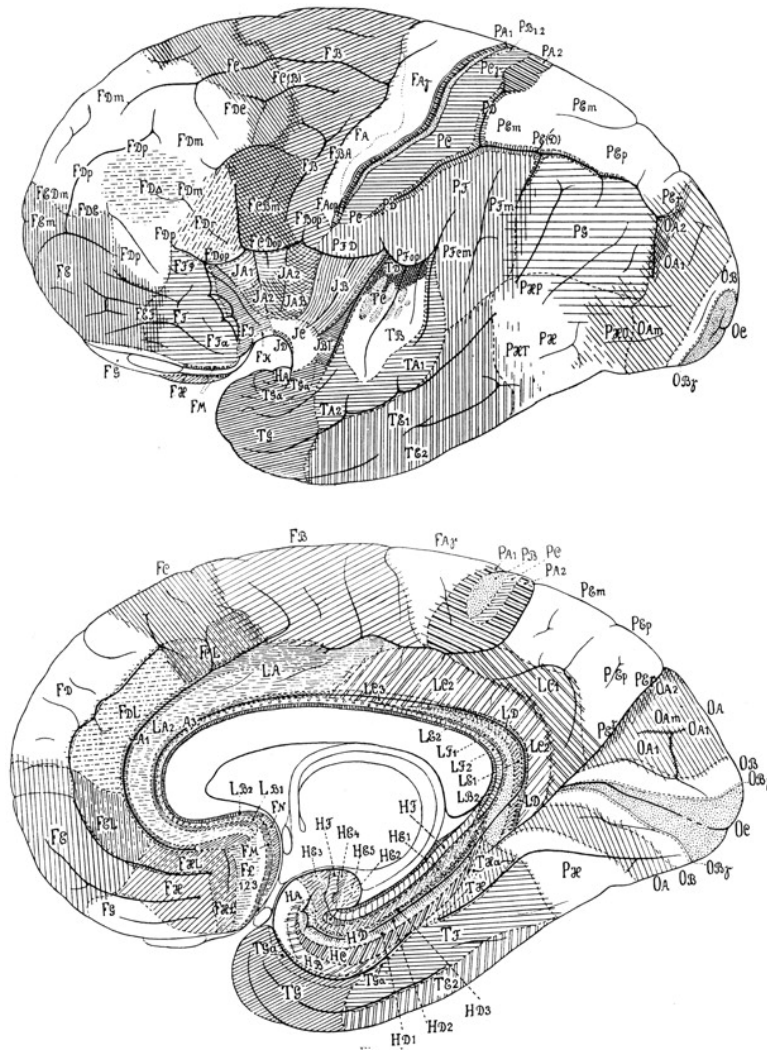
sont situés plus profondément (Winer & Larue, 1989). La couche II, *granulaire externe*, contient de petites cellules pyramidales. La couche III, *pyramidale externe*, contient les corps cellulaires de cellules pyramidales de taille moyenne et est la principale source d'efférences cortico-corticales. La couche IV, *granulaire interne*, comprend plusieurs types de neurones pyramidaux ainsi que les interneurons étoilés épineux du cortex faisant synapses sur d'autres cellules de l'hémisphère ipsilatéral ainsi qu'à des cellules du thalamus. La couche V, *pyramidale interne*, contient les corps cellulaires des plus grosses cellules pyramidales ayant les arborisations dendritiques les plus étendues et dont les axones aboutissent dans le tronc cérébral, dans la moelle épinière et dans l'hémisphère controlatéral. Finalement, la couche VI, *multiforme*, contient divers types de neurones dont plusieurs projettent au niveau thalamique et constitue une zone de transition avec la matière blanche.

Le cortex cérébral est aussi organisé en minicolonnes perpendiculaires à la surface corticale d'environ 30 à 50  $\mu\text{m}$  de diamètre. On estime qu'il y a environ  $2 \times 10^8$  minicolonnes dans le cerveau humain, chacune comprenant entre 80 et 120 neurones. Anatomiquement, celles-ci se distinguent par un alignement vertical du soma des cellules, celles-ci devenant bien visibles sur des tissus colorés avec la méthode de Nissl (voir figure 1.1). Cet alignement vertical reflète l'agencement stéréotypé des neurones et de leurs projections (axones, dendrites) entre les différentes couches laminaires. Par exemple, la tendance typique des dendrites apicales des neurones pyramidaux des couches III et IV d'émerger à la verticale favorisera la visibilité des minicolonnes (Peters & Sethares, 1996). On retrouve cette organisation en colonne dans l'ensemble des régions cérébrales chez les primates, des cortex associatifs tels que le cortex frontal, aux cortex sensori- moteurs primaires comme le cortex visuel primaire (Kaas, 2012 ; Mountcastle, 1957). Il faut toutefois noter que, malgré une grande stéréotypie, chaque minicolonne possède différentes caractéristiques distinctives, qui varieront entre colonnes d'une même région cérébrales ainsi qu'entre différentes régions cérébrales (Swindale, 1990).

Cette organisation visiblement à la « verticale » des neurones et de leurs projections a laissé Mountcastle proposer que la minicolonne consisterait en l'unité fonctionnelle de base du cortex (Mountcastle, 1957). Bien que cette théorie soit débattue (voir (Buxhoeveden & Casanova, 2002)), les

neurones d'une même minicolonne partagent effectivement plusieurs propriétés fonctionnelles, notamment dans les aires sensorielles, où les neurones d'une même colonne sont habituellement sensibles à la même modalité sensorielle. De même, les études en pénétration d'électrode ont pu montrer, par exemple, que les cellules d'une même colonne corticale dans le cortex visuel primaire répondaient avec le même type de réponse à des lignes d'orientation semblable, alors que les pénétrations effectuées dans le sens parallèle à la surface corticale démontraient un changement systématiquement dans l'orientation du stimulus préféré par les cellules (Obermayer & Blasdel, 1993). Il est proposé que la spécialisation fonctionnelle de chaque minicolonne (sensibilité préférentielle à certaines modalités ou types de stimuli) résulterait des particularités dans la connectivité locale au sein de chacune (Swindale, 1990). Le profil de connectivité synaptique entre neurones dans chaque minicolonne supporterait en fait l'établissement de réseaux neuraux spécifiques; les colonnes formant ainsi les « modules » fonctionnels du cerveau. De plus, la présence de connexions latérales entre colonnes favoriserait la formation de réseaux corticaux plus étendus et complexes, chacun d'environ 200 à 800  $\mu\text{m}$  de diamètre : les macrocolonnes. Par leur fonctionnement groupé, ces réseaux pourraient également traiter de stimuli d'une nature plus complexes. Dans le cortex visuel, ces macrocolonnes se nomment « hypercolonnes », et sont formées des cellules traitant l'ensemble des barres de toutes les orientations possibles (rotation de  $180^\circ$ ) pour un champ récepteur donné. L'établissement de ces réseaux locaux serait généralisable dans le cerveau, les neurones excitateurs établissant jusqu'à 70% de leurs synapses avec d'autres neurones dont les corps cellulaires seraient adjacents (Douglas & Martin, 2007). La convergence locale de l'information au sein de ces réseaux favoriserait la spécialisation fonctionnelle de chaque région cérébrale. De sorte, seule une minorité de longues fibres d'axones permettrait l'établissement de synapses entre cellules distantes (le corps calleux, reliant les deux hémisphères cérébraux, est un bon exemple d'amalgame de pareilles fibres).

### 1.1.3. Organisation cytoarchitectonique et fonctionnelle du cortex



**Figure 1.2.** Carte convexe et médiane de la structure cytoarchitectonique du cortex cérébral. Décomposition du cortex cérébral humain par von Economo et Koskinas (1929). Ils établirent ainsi la présence de 107 aires corticales chez l’humain. **Tiré de Economo, 1929. Domaine public.**

À partir de sa variabilité cellulaire et dans son organisation histologique (densité des cellules, etc.), la structure corticale se découpe en régions spécifiques, comme cela est montré à la figure 1.2. Chaque région se définit comme des groupements de cellules densément reliés les uns aux autres possédant certaines caractéristiques distinctives. Ainsi, chaque région se distingue par sa structure

histologique, se caractérisant d'abord par le type de couche laminaire qu'on y retrouve, puis par ses particularités locales dans l'organisation des minicolonnes, ainsi que par les caractéristiques des neurones en faisant partie. Par exemple, dans la classification de Brodmann, l'aire (AB) 44 ne comprend pas de couche IV, alors que cette même couche est clairement présente dans les aires 46 et 10 (Amunts et al., 1999). De même, les minicolonnes présentent des profils de connectivité qui varieront significativement entre régions cérébrales (Elston & Rosa, 2000). Par exemple, les hypercolonnes sont spécifiques au cortex visuel et traitent différents aspects de la modalité visuelle, alors que le cortex somatosensoriel possède des colonnes traitant spécifiquement l'information provenant d'endroits précis du corps, permettant l'établissement de cartes somatotopiques dans ce cortex (Favorov & Diamond, 1990). On retrouve également certains neurones spécifiques dans des zones corticales précises. Par exemple, les cortex cingulaires (AB 24, 32,33), frontaux et insulaires (AB9, 10) se démarquent par la présence de certains neurones ayant des axones exceptionnellement longs et une forme caractéristique en « fuseaux », dits « neurones de *Von Economo* » (Economo, 1929). Ces neurones étant présents seulement chez les mammifères et les cétacés ayant des cerveaux de grande dimension et montrant des capacités élevées de résolution de problème, de pensée autoréflexive et d'empathie, certains auteurs ont proposé qu'ils facilitent la communication entre neurones éloignés impliqués dans ces processus cognitifs complexes; ultimement, leur présence aurait favorisé l'émergence du langage et de la pensée autoréflexive en facilitant l'intégration synaptique entre régions distantes (Allman et al., 2011).

L'intégration synaptique entre régions corticales distantes selon un principe de convergence hiérarchique semble essentielle à la réalisation de l'ensemble des processus cognitifs, de la perception visuelle consciente au maintien de la vigilance. Par exemple, le système visuel est organisé en deux grandes voies dans lesquelles les neurones du niveau hiérarchique supérieur reçoivent de l'information convergente de plusieurs neurones du niveau inférieur. Ainsi, la « voie ventrale » de ce système (liant le cortex occipital au cortex inféro-temporal) constitue une unité fonctionnelle servant à traiter l'identité de stimuli visuels, alors que la « voie dorsale » (liant le cortex occipital primaire au

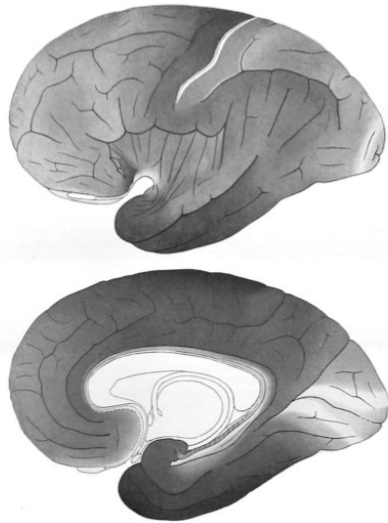


cortex pariétal) constitue une unité fonctionnelle spécialisée dans le traitement de l'information spatiale (Kandel, 2012). Dans chacune de ces voies, on observe une augmentation croissante du niveau de complexité du traitement qu'effectue chaque neurone. Par exemple, alors que les neurones rétiniens détectent des stimulations visuelles sous forme de point, ceux situés dans les colonnes du cortex visuel primaire réagissent à des champs récepteurs plus étendus, intégrant l'information des cellules rétiniennes et répondant ainsi exclusivement à la reconnaissance de barres orientées. La convergence est permise essentiellement par des connexions latérales locales; les minicolonnes se regroupant sous formes de colonnes telles que les hypercolonnes afin d'assurer le traitement d'aspects plus complexes (orientation, couleurs, formes) de la modalité visuelle (Kandel, 2012). Enfin, de rares connexions myélinisées soutiendront la mise en place de connexions à longue portée afin de former des réseaux plus étendus où les neurones dans des régions de niveaux hiérarchiques supérieurs intégreront l'information de ceux situés à des niveaux inférieurs (Buzsáki, 2006). Ultimement, les neurones de structures hiérarchiquement plus élevées dans chaque réseau (c.-à-d. le cortex inféro-temporal pour la voie ventrale) en viendront à répondre exclusivement à des stimuli d'une nature beaucoup plus complexe – quelques cellules du cortex inféro-temporal ne déclenchant des potentiels d'action qu'en réponse à certains visages par exemple. La spécialisation fonctionnelle des neurones dans chaque aire sera permise par les aspects morphologiques des neurones présents ainsi que par leur profil de connectivité, déterminant le niveau de convergence synaptique possible. Ainsi, les neurones situés à la fin du traitement hiérarchique d'une voie donnée présenteront davantage d'épines dendritiques (indiquant un site de contact possible entre neurones), permettant une plus grande sommation de synapses que les neurones situés à un niveau inférieur (Elston, 2003). Par exemple, les neurones du cortex frontal comptent jusqu'à 23 fois plus d'épines dendritiques que les neurones du cortex visuel primaire. Ainsi, la spécificité de la réponse d'un neurone donné à un stimulus, bien que d'apparence simple en étant sous la forme d'un unique potentiel d'action, doit plutôt être conçue comme une réponse complexe sous l'influence de la structure du réseau cortical dans lequel cette cellule est logée (Llinas, Ribary, Contreras, & Pedroarena,

1998). La spécialisation fonctionnelle de chaque module du cortex cérébral résulte donc de l'interaction entre les propriétés morphologiques de ses neurones avec l'organisation intrinsèque à chaque module.

#### 1.1.4. L'épaisseur corticale

L'épaisseur corticale (EC) est définie comme la distance entre les couches laminaires corticales plus distantes, entre la couche I (moléculaire), tout près de la pie-mère, jusqu'à la transition avec la matière blanche (couche VI ; multiforme). Selon les travaux de von Economo et Koskinas, deux pionniers ayant étudié l'épaisseur corticale sur des humains décédés, celle-ci varie entre 1,5 à 4,5 millimètres entre les différentes aires cérébrales. Ces résultats sont illustrés sur la figure 1.3.



**Figure 1.3. Carte de l'épaisseur corticale de sujets humains.**

Le contraste représente les changements dans l'épaisseur corticale, le noir figurant une épaisseur corticale plus grande que 4,5 mm, le blanc, une épaisseur corticale inférieure à 2 mm. (Economo & Koskinas, 1925). **Domaine public.**

L'épaisseur corticale représente ainsi la somme des différentes couches laminaires discutées jusqu'ici, formant la hauteur absolue des colonnes corticales constituant le cortex cérébral. De plus, il

existe des différences dans l'épaisseur de chacune des couches. (Economo & Koskinas, 1925) ont pu observer que l'épaisseur de chacune de ces couches variera entre des régions d'épaisseur différentes. Il est cependant possible d'établir des moyennes générales, comme cela est illustré à la table I. Ces résultats montrent alors que les différences dans l'épaisseur corticale peuvent rendre compte de la variabilité normale dans l'organisation cytoarchitectonique du cortex.

Couches laminaires	Contribution moyenne	Sulcus de la fissure centrale	Sulcus de la fissure calcarine
1	9 %	6 %	10 %
2	7 %	0 %	7 %
3	33 %	43 %	14 %
4	9 %	0 %	42 %
5	20 %	23 %	14 %
6	22 %	29 %	13 %
Total	100 %	100 %	100 %

**Table I. L'épaisseur corticale chez l'humain.** Contribution relative de chaque couche corticale à l'épaisseur corticale totale. Comparaison de la contribution de chaque région, avec les régions particulières des fissures centrales et calcarines. **Tableau traduit de** Lerch (2006).

Récemment, plusieurs études ont cherché à mesurer l'épaisseur corticale en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), puis à l'aide de techniques semi ou complètement automatisées. Bien que ces techniques ne soient pas en mesure d'évaluer la cytoarchitecture du cortex avec autant de précision que les techniques utilisant la coloration à l'argent, l'IRM a pu tout de même reproduire *in vivo* les principaux résultats *post-mortem* de von Economo concernant la répartition de l'EC chez l'humain (Fischl & Dale, 2000). Depuis, les publications concernant l'épaisseur corticale abondent et montrent plusieurs changements aussi bien lors du développement normal que durant la sénescence, ainsi que dans les états épileptiques ou encore lors du développement de plusieurs maladies

psychiatriques (Alexander-Bloch, Raznahan, Bullmore, & Giedd, 2013 ; Bernhardt, Chen, He, Evans, & Bernasconi, 2011 ; Bernhardt et al., 2009 ; Conde et al., 2012 ; Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009). Ces changements neuroanatomiques sont également susceptibles d'avoir des conséquences sur diverses fonctions cognitives puisque certaines études ont montrés que l'EC pouvait prédire de manière significative le potentiel intellectuel (Schnack et al., 2014), la capacité à induire des processus de potentialisation à long terme (PLT ; mécanisme sous-tendant le renforcement synaptique et potentiellement le renforcement de la mémoire) (List et al., 2013) ainsi que les réponses fonctionnelles évoquées en EEG et en magnétoencéphalographie (Fjell et al., 2007).

Il reste que la nature neurophysiologique de la variabilité dans l'épaisseur corticale est encore sous étude. Il est admis que les différences d'épaisseur corticale n'indiqueraient pas un changement dans le nombre ou la densité des neurones (nombre/volume de tissu cérébral). Plutôt, une étude chez le rat montre qu'à épaisseur égale, des colonnes corticales présentent une grande variabilité dans le nombre de neurones ainsi que dans la densité de ceux-ci (Skoglund, Pascher, & Berthold, 1996). Ces résultats ont récemment été appuyés par une étude multimodale chez l'humain combinant l'IRM et la topographie par émission de positons, montrant que l'épaisseur corticale ne semblait pas en relation consistante avec une mesure indirecte de la densité neuronale (ligand au récepteur GABA<sub>a</sub>, qui est réparti uniformément sur la plupart des neurones du néocortex) (la Fougère et al., 2011 ; Young & Chu, 1990). Plutôt, il a été démontré chez l'animal que les régions corticales plus épaisses possédaient un plus grand nombre et une plus grande densité de synapses (Schüz & Palm, 1989). De même, l'observation d'un parallélisme entre les changements dans la densité synaptique et dans l'épaisseur corticale au cours de la puberté chez l'humain (les deux se caractérisant par une courbe en U) ont conduit plusieurs auteurs en neuroimagerie à proposer que les changements dans l'épaisseur corticale indiquaient les changements synaptiques se produisant lors de l'adolescence (Giedd, 2004 ; Huttenlocher & Dabholkar, 1997 ; Shaw et al., 2008 ; Tamnes et al., 2010). Toutefois, il faut aussi considérer que la perte des boutons synaptiques lors du développement normal (même en les considérant de manière holistique) est relativement faible par rapport à la diminution du volume global du

parenchyme (Bourgeois & Rakic, 1993). Ainsi, les changements prononcés dans l'épaisseur corticale observés au cours du développement normal semblent trop prononcés pour s'expliquer exclusivement par des modifications du nombre ou de la densité de boutons synaptiques. À cet égard, Paus, Keshavan, & Giedd (2008) argumentent que la variabilité dans l'épaisseur corticale pourrait plutôt représenter la diversité de la microstructure des neurones dans les diverses couches corticales (taille du soma, tailles des arborisations dendritiques, nombre d'épines dendritiques, etc.) et dans la neuropile (glie, dendrites, axones non-myélinisés, etc.). Une étude récente chez le rat a pu effectivement montrer que les modifications normales dans l'épaisseur corticale n'étaient pas dus à des modifications du nombre de neurones, mais plutôt à des modifications dans la taille et la complexité des arborisations dendritiques des neurones pyramidaux situés dans les couches II/III ainsi que dans la glie (Maynard & Stein, 2012). Toutefois, ces études n'excluent en rien que des changements dans l'épaisseur corticale puissent, par exemple, être expliqués par une augmentation du volume de matière blanche par rapport au volume de matière grise dans certaines conditions. De tels changements pourraient modifier l'aspect du cortex à l'imagerie et ainsi donner l'impression d'une diminution de volume de matière grise alors, qu'en fait, les réels changements proviendraient d'une autre source, comme une augmentation du volume de matière blanche par exemple (Paus et al., 2008). Il faut alors considérer attentivement les changements neuroanatomiques d'une condition donnée avant de chercher à interpréter la nature des modifications dans l'épaisseur corticale.

Le présent mémoire s'intéresse aux effets de la sénescence normale sur l'épaisseur corticale. En conséquence, nous explorerons à présent les changements neuroanatomiques se produisant au cours de l'âge adulte. Durant cette période, nous observons une réduction évidente de l'épaisseur corticale dans plusieurs régions cérébrales (Lemaitre et al., 2012). En parallèle, on observe lors du vieillissement non-pathologique une préservation du nombre et de la densité neuronale (Peters, 1993). La perte directe de neurones surviendrait plutôt exclusivement dans le cadre du vieillissement pathologiques, comme dans la maladie d'Alzheimer (Gómez-Isla et al., 1996 ; Morrison & Hof, 1997 ; 2007). Par ailleurs, le vieillissement normal semble associé à peu de modifications dans les cellules gliales, bien que certaines études rapportent que la taille et la densité de celles-ci pourraient augmenter

(Peinado et al., 1997). Ainsi, l'amincissement cortical observé lors du vieillissement ne pourrait s'expliquer par des modifications dans les cellules gliales *per se*. En revanche, le volume du soma des neurones pyramidaux diminuerait lors de la prise d'âge (Peinado et al., 1997). Également, les arborisations dendritiques des cellules pyramidales deviendraient moins étendues au cours du processus normal du vieillissement chez les humains et les souris (B. Anderson & Rutledge, 1996 ; Leuba, 1983). Ces diminutions dans l'étendue des arborisations dendritiques seraient particulièrement prononcées au niveau des dendrites basales des neurones pyramidaux corticaux (Vaughan, 1977) et dans les neurones des couches V par rapport aux autres couches, soit la plus épaisse et abritant les plus grosses cellules corticales (de Brabander, Kramers, & Uylings, 1998 ; Nakamura, Akiguchi, Kameyama, & Mizuno, 1985). Ces altérations de la morphologie des dendrites s'accompagnent aussi de réductions des épines dendritiques, un indicateur indirect du nombre de synapses. Chez l'humain, le nombre total d'épines dendritiques pourrait diminuer jusqu'à 50% entre 20 et 40 ans, selon les régions cérébrales (Jacobs, Driscoll, & Schall, 1997). Enfin, plusieurs études (autant chez l'animal que l'humain) ont montrés que ces changements au niveau physiologique auraient des conséquences fonctionnelles pouvant sous-tendre le déclin cognitif normal lors du vieillissement, notamment par la compromission de la signalisation neuronale entre régions associatives (pour une revue, voir Morrison & Baxter, 2012). D'une manière intéressante, les études chez le singe ont montrés que les neurones du lobe frontal seraient particulièrement sensibles aux changements morphologiques et synaptiques se produisant lors de la prise d'âge (Peters & Kemper, 2012). Les études humaines ont aussi montrés que l'amincissement cortical est aussi plus prononcé dans les régions frontales dès l'âge moyen, sans que la matière blanche n'y soit compromise (Fjell et al., 2009). Ainsi, ces différentes études laissent poser l'hypothèse que l'amincissement cortical lié à l'âge, prépondérant dans les régions frontales et associatives, pourrait être expliquée de manière parcimonieuse par une altération de la complexité de la microstructure neuronale (ex. réduction de la taille du soma et de l'étendue des dendrites).

## **1.2. Activité fonctionnelle générée dans le cortex**

Les sections précédentes ont présentées l'organisation de la structure corticale ainsi que les effets de l'âge sur cette dernière. Toutefois, cette présentation est statique et n'est pas suffisante pour comprendre les mécanismes par lesquels les modifications neuroanatomiques liées à l'âge influenceraient le fonctionnement cérébral. La présente section vise à présenter les bases biophysiques permettant de comprendre comment les neurones interagissent fonctionnellement ainsi que les méthodes d'étude de cette question chez l'humain. Par la suite, nous présenterons les différentes formes d'activité électrique produites par le cerveau durant le sommeil.

En 1924, Hans Berger fit une découverte majeure pour les neurosciences et la neurologie : celui-ci observa qu'en apposant des électrodes sur le scalp d'humains, il était possible d'observer des fluctuations rythmiques du potentiel électrique. Il est maintenant bien admis que ces « oscillations » sont liées à l'activité corticale et représenteraient les corolaires de l'activité comportementale et cognitive. Toutefois, la nature des variations de potentiels sur l'EEG a, depuis leur découverte, fréquemment été remise en question. Longtemps considérés comme induits par les potentiels d'action, Bremer & Bonnet (1949) suggérèrent plutôt que les potentiels électriques enregistrés par l'EEG seraient engendrés par les oscillations du potentiel de membrane entre plusieurs neurones. Cette idée s'étant avérée juste, il est maintenant admis que l'EEG soit engendré par la circulation de courants dans le tissu cortical étant donné l'activité post-synaptique. Nous présenterons ici les concepts de base mais le lecteur peut se référer à une revue de la littérature couvrant l'origine du signal de l'EEG (Buzsáki, Anastassiou, & Koch, 2012).

### **1.2.1 Biophysique de l'EEG**

Lorsqu'ils sont au repos, la membrane cellulaire des neurones maintient une différence de potentiel avec l'environnement extracellulaire d'environ  $-68 \text{ microvolts}$ , l'environnement intracellulaire étant négativement plus chargé par rapport au milieu externe. Par ailleurs, la membrane cellulaire des neurones contient également plusieurs types de pompes participant à maintenir cette différence de potentiel et

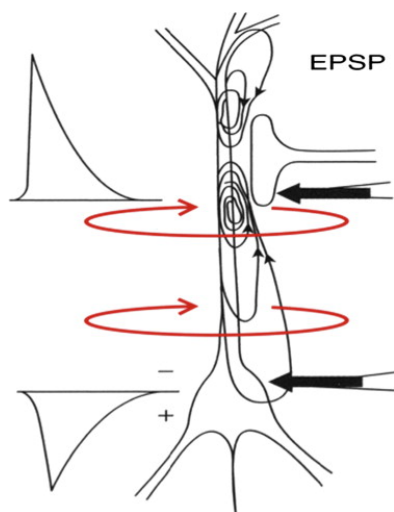
contribuant également à la faire varier par le déplacement transmembranaire d'ions lors, notamment, de deux principaux types d'évènements : les potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et les potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI). Premièrement, lors d'un PPSE classique, la liaison d'un neurotransmetteur excitateur (ex. glutamate) aux récepteurs d'une dendrite sur un neurone pyramidal (synapse chimique) provoque l'ouverture de canaux ioniques chimico-dépendants, laissant entrer du sodium ( $\text{Na}^+$ ; positivement chargé) dans le milieu intracellulaire aux environs de la synapse. Cet échange d'ions implique également que le milieu extracellulaire aux environs de la synapse devienne transitoirement négativement chargé (sortie des ions  $\text{Na}^+$  du milieu extracellulaire). On peut alors modéliser cet échange transmembranaire, dans lequel les ions  $\text{Na}^+$  passent du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire, par l'apparition d'un puit d'ions positifs dans le milieu extracellulaire et d'une source dans le milieu intracellulaire<sup>1</sup>. Dans l'éventualité qu'un neurotransmetteur inhibiteur (ex. GABA) se serait plutôt lié à la membrane, un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) aurait été engendré. Dans ce cas, les canaux auraient soit laissé entrer du chlore négativement chargé ( $\text{Cl}^-$ ) à l'intérieur du neurone, ou encore permis la sortie d'ions  $\text{K}^+$  du milieu interne vers le milieu extracellulaire. Dans le cas où des ions  $\text{K}^+$  se seraient échappés du milieu interne vers le milieu externe, le milieu intracellulaire près de la synapse serait devenu plutôt négatif (puits d'ions positifs) par rapport au milieu extracellulaire (devenant une source d'ions positif). Au moment où la dynamique d'échange d'ions associée aux PPSE ou PPSI se joue, des processus opposés transmembranaires passifs ont aussi lieu à d'autres endroits du neurone (courants de fuite) : dans le cas d'un PPSE, des ions positifs diffusent passivement vers le milieu extracellulaire à différents endroits le long de l'axe dendrito-somatique. En somme, dans le cas d'une stimulation excitatrice des dendrites, le milieu extracellulaire se caractérise par l'apparition d'un puit d'ions positifs aux environs de la synapse (ions  $\text{Na}^+$  diffusant du milieu extracellulaire vers le milieu interne) et de plusieurs sources le long de l'axe somato-dendritique (courants passifs diffusant des ions positifs depuis le

---

<sup>1</sup> Les notions de sources et de puits sont des formalismes utilisés dans l'étude de la dynamique des courants dans des systèmes cloisonnés. Afin de bien comprendre ces notions, il faut considérer que ces concepts visent à modéliser la circulation d'une certaine unité (dans l'exemple présent, il s'agit des ions positifs) par rapport à un point d'observation référentiel (ici, il s'agirait soit du milieu extra ou intracellulaire). Ainsi, lorsqu'on parle d'une source, on parle d'un point où les ions positifs sont en concentration plus élevée étant donné qu'ils s'y sont diffusés à partir d'un puit, alors qu'un puit représente un point où la concentration de ces ions est moins élevée car ceux-ci se sont diffusés vers une source.



milieu interne vers le milieu externe). Dans le milieu intracellulaire, il s'agit de l'inverse : on voit apparaître une source d'ions positifs aux environs de la synapse ainsi que plusieurs puits sur l'axe somato-dendritique. La création de cette configuration « sources-puits » le long des deux côtés de la membrane amène donc une circulation axiale des ions suivant leur gradient de concentration électrique dans chaque milieu, s'exprimant dans le milieu intracellulaire par un mouvement des ions positifs depuis les dendrites vers le soma et, dans le milieu extracellulaire, d'un mouvement des ions positifs depuis le soma vers les dendrites. Ces flux axiaux de courants le long des deux côtés de la membrane s'accompagnent également de l'émergence d'un champ magnétique qui se propage orthogonalement aux courants électrique (voir figure 1.4). Ces courants axiaux représentent les courants primaires impliqués dans la genèse de l'EEG.



**Figure 1.4. Émergence de dipôles orientés liés à l'activité synaptique.** On observe un axone pré-synaptique relâcher des neurotransmetteurs excitateurs (PPSE) sur les dendrites apicales d'un neurone post-synaptique pyramidal. Ceci entraîne l'entrée d'ions  $\text{Na}^+$  à l'intérieur du neurone (source d'ions dans le milieu intracellulaire post-synaptique). Ces ions se diffusent à partir des dendrites vers le soma du neurone. Les graphiques indiquent que cette circulation intracellulaire s'accompagne de sa réciproque inverse dans les potentiels de champ du milieu extracellulaire (émergence d'une source d'ions positifs dans les environs externes du soma et d'un puit de ces ions dans les environs de la synapse). Cette circulation d'ions se modélise comme un dipôle orienté dans le parenchyme cérébral. L'EEG est particulièrement sensible aux

dipôles générés dans le milieu extracellulaire par l'activité dans les dendrites apicales des neurones pyramidaux, près du scalp. **Figure reproduite avec permission.** (da Silva, 2013).

L'organisation typiquement parallèle des neurones pyramidaux (dendrites apicales parallèles les uns aux autres dans la couche moléculaire, le long de la pie-mère) que nous avons décrite plus haut est l'un des plus importants facteurs permettant la sommation spatiale des courants générés par l'activité synaptique. Cette organisation en « palissade » des neurones corticaux favorise une orientation préférentielle aux courants électriques axiaux (dipôles) générés par l'activité synaptique. Comme décrit plus haut, on observe donc, par exemple dans le cas d'une stimulation excitatrice des dendrites apicales, une circulation intracellulaire des ions positifs des dendrites vers le soma et, dans le milieu extracellulaire, du soma vers les dendrites. Si la sommation de l'activité sur un neurone donné engendre un courant dont l'axe global respecte cette configuration, on dirait qu'il s'agit-là de *champs ouverts*: le courant électrique axial n'étant pas contré par des courants inverses. Dans un tel cas, des courants secondaires peuvent alors se diffuser librement dans le milieu extracellulaire et être perçus à distance - par l'EEG par exemple. Les neurones pyramidaux émettent typiquement de tels champs ouverts de par la configuration stéréotypée de leurs dendrites. Certaines cellules possédant une distribution uniforme des dendrites autour de leurs corps cellulaires (tels que les neurones épineux étoilés du cortex, par exemple) génèrent plutôt, elles, des *champs fermés*. De tels champs se caractérisent par un courant électrique se confinant à la cellule et dont les courants secondaires ne peuvent être perçus à distance (Lorente de No, 1947 ; Okada, 1983). L'EEG est alors considéré comme principalement sensible à l'activité provenant des neurones pyramidaux du cortex.

Les courants secondaires auxquels l'EEG est sensible sont toutefois atténués au carré de la distance et sont aussi influencés par la résistance de plusieurs facteurs environnants. Ici on doit considérer la résistance combinée du parenchyme, du liquide céphalo-rachidien, des os crâniens et du scalp. Tous ces facteurs atténuent significativement la propagation des courants secondaires. Ainsi, l'EEG mesuré sur le scalp est surtout sensible à l'activité synaptique se produisant dans les dendrites apicales des neurones pyramidaux (dans la couche moléculaire), bien qu'une contribution des dendrites basales (plus profondes dans le parenchyme) ne soit pas exclue (Murakami & Okada, 2006). Également, il faut tenir compte que

ces différentes résistances agissent comme un filtre en atténuant l'activité cellulaire à hautes fréquences pouvant être perçue par l'EEG (Buzsáki et al., 2012), et que celles-ci mélangent spatialement les courants générés par les sources sur une large étendue de tissu. Par conséquent, on considère que le signal perçu par une électrode puisse provenir d'une large configuration de dipôles située dans un volume de 40 et 10 cm<sup>3</sup>.

Enfin, il faut tenir compte du fait que le courant électrique produit par l'activité d'un neurone est de l'ordre 0.29 à 0.90 pA, soit une variation microscopique (Okada, Wu, & Kyuhou, 1997). Ainsi, la variation de potentiel doit être synchrone entre plusieurs neurones pour que l'EEG puisse enregistrer un signal cohérent. De cette sorte, la variation de potentiel extracellulaire visible en surface du scalp représenterait la somme linéaire de l'ensemble des variations de potentiel locaux liés à l'activité de dipôles situés sous le scalp en interaction avec la conductivité de la tête et des résistances du milieu. On estime que la synchronie de l'activité (dans une fenêtre d'intervalle d'environ 10 ms, soit la durée approximative d'un PPSE) entre 10 000 à 50 000 neurones soit nécessaire afin d'obtenir un signal EEG (Murakami & Okada, 2006). La détection de l'activité neuronale par EEG, bien qu'atténuée par la résistance du milieu, dépend ainsi de la configuration des dipôles dans le parenchyme et de la sommation temporelle et spatiale de leur activité.

### **1.2.2. Les oscillations de l'EEG**

Afin d'accomplir la complexité des processus qu'on leur attribue, les neurones ne fonctionnent pas en isolation : plutôt, leur participation coordonnée est nécessaire. Donald Hebb fut le premier, en 1949, à avoir popularisé le concept selon lequel les neurones faisant partie *d'assemblées* indépendantes devraient, à l'occasion, se synchroniser afin de supporter divers processus cognitifs : on peut penser ici, par exemple, à la consolidation de la mémoire, à la perception sensorielle ainsi qu'à la régulation du niveau de vigilance ou de la conscience (Fries, 2005 ; Hebb, 2002). Selon Buzsáki (2006), les oscillations sur l'EEG représenteraient l'activité synchrone de neurones d'assemblées spécifiques possédant la caractéristique de pouvoir résonner ensemble. Les oscillations seraient donc conséquentes de la mise en branle synchrone et rythmique de ces neurones. Plusieurs modèles ont été avancés pour expliquer leur genèse. Toutefois, il est généralement admis que la capacité de ces assemblées d'osciller de manière synchrone à une fréquence

donnée serait dépendante de deux déterminants majeurs: d'une part, sur les propriétés individuelles des neurones en faisant partie, et d'autre part, sur l'organisation de chaque assemblée.

Chaque neurone peut effectivement être conçu comme un oscillateur, son potentiel oscillant naturellement. Ce processus est permis par l'interaction de canaux activés par le voltage<sup>2</sup> avec des courants de fuite (faible flux ionique passif) visant à contrebalancer les échanges transmembranaires actifs. Cette interaction fait ainsi varier le potentiel de membrane de chaque neurone de manière rythmique. La variabilité possible dans la configuration de chacun (et de leurs canaux) donne alors aux neurones une fréquence oscillatoire préférentielle. À la manière d'un résonateur, il est ainsi plus aisé d'amener un neurone à répondre à une stimulation se produisant sur son propre rythme plutôt que sur d'autres fréquences. Chacun possède ainsi une gamme préférentielle de réponses dans le domaine fréquentiel, à la manière d'un instrument de musique. Par exemple, certains interneurones sont particulièrement aptes à soutenir de l'activité à hautes fréquences, alors que les neurones pyramidaux sont particulièrement apte à soutenir de l'activité à basses fréquences (Abbott, Varela, Sen, & Nelson, 1997 ; Hutcheon & Yarom, 2000 ; Markram et al., 2004).

Cependant, l'organisation de chaque assemblée serait un déterminant majeur de la capacité de ces neurones d'entrer en résonance de manière synchrone. Les études de modélisation montrent que la manière dont un réseau neuronal est configuré (types de neurones, force des connexions) est en mesure d'entraîner une variété d'oscillations dans chacun de ses constituants (Wallace, Benayoun, van Drongelen, & Cowan, 2011). Ces études montrent, par exemple, que les assemblées constituées exclusivement de neurones excitateurs ne peuvent soutenir la vaste gamme de fréquences oscillatoires observées dans le cerveau ; en présence exclusivement de connexions excitatrices, l'activité neuronale se synchronise mais seulement à basse fréquence et sur une courte période : l'excitation se propageant, de manière incontrôlée (Hansel, Mato, & Meunier, 1995). Les modèles théoriques et résultats expérimentaux supportent plutôt l'idée que les interneurones inhibiteurs permettraient aux assemblées de neurones de résonner en

---

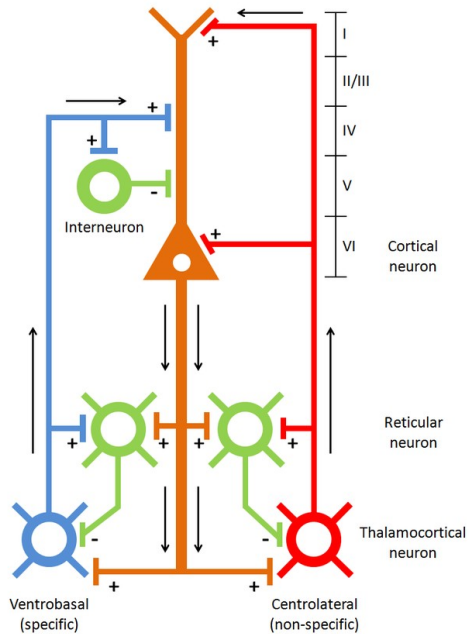
<sup>2</sup> Certains courants sont activés par hyperpolarisation et cherchent à dépolariser la membrane, et d'autres courants sont activés par dépolarisation et cherchent à hyperpolariser la membrane

synchronie sur une vaste gamme de fréquences oscillatoires, notamment en ayant un effet synchronisateur immédiat et simultané sur l'ensemble d'une population neuronale (Bush & Sejnowski, 1996 ; Buzsáki & Chrobak, 1995 ; Lytton & Sejnowski, 1991 ; Traub, Jefferys, & Whittington, 1997). Le comportement oscillatoire d'une assemblée neuronale proviendrait donc, d'une part, sur la capacité d'autorhythmicité de chacune de ses unités, et d'autre part, sur la configuration de chacune.

### **1.2.3. Oscillations cérébrales durant le sommeil**

Principalement étudiées durant l'éveil, certaines oscillations sur l'EEG sont observées spécifiquement durant le sommeil. Depuis le début des années 80, plusieurs études se sont penchées sur le rôle de ces oscillations du sommeil dans plusieurs processus, notamment dans la régulation du niveau de réactivité du cerveau face aux stimuli extérieurs, dans la consolidation de la mémoire ainsi que l'homéostasie cellulaire (Llinás & Steriade, 2006 ; Steriade, 2006 ; Tononi & Cirelli, 2014). Également, l'activité oscillatoire générée durant le sommeil représenterait la mise en branle rythmique et organisée des neurones du cortex en interaction avec ceux du thalamus (Steriade, 2000). Nous donnerons un aperçu de la structure de ce réseau avant de décrire l'activité fonctionnelle pouvant y être générée.

Le système thalamo-cortical est composé des cellules pyramidales du cortex, des noyaux thalamo-corticaux et du noyau réticulaire thalamique. Les cellules thalamo-corticales (TC) font synapse sur les dendrites apicales des cellules pyramidales, et ces dernières envoient une projection rétroactive sur les cellules TC, formant une boucle de rétroaction cortico-thalamo-corticale (pour une description détaillée voir Jones (2001). De même, les neurones réticulaires thalamiques et les interneurons corticaux réguleraient l'excitabilité dans chaque boucle cortico-TC (voir figure 1.3. pour les détails de la connectivité de celles-ci). Cette organisation est récurrente au sein de la plupart des colonnes du cortex (Llinas et al., 1998). Les interactions fonctionnelles dans ce système sont susceptibles de générer plusieurs oscillations cérébrales. Celles-ci vont de 0.02 Hz à 500 Hz et se groupent par bandes de fréquences: infra-lente (0.001 – 0.03 Hz), lente (0.3 – 1 Hz), delta (1-4 Hz), fuseaux (7-15 Hz), bêta- gamma (15-60 Hz) ainsi que les ondulations rapides (>100 Hz).

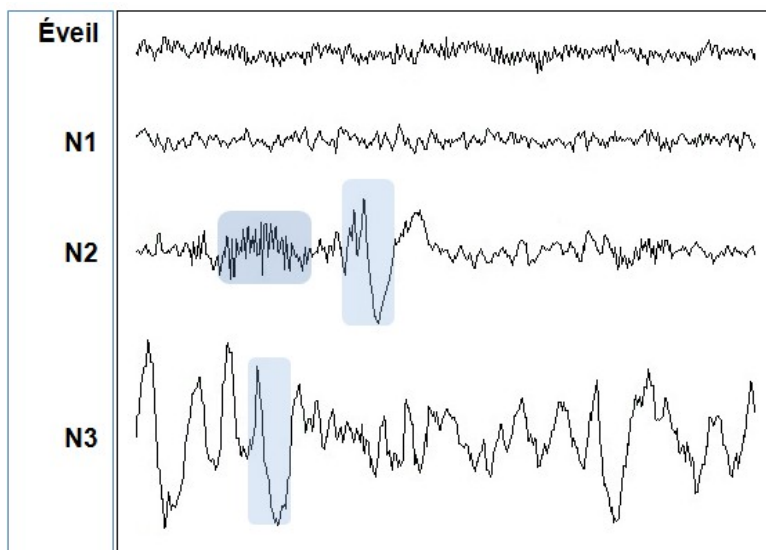


**Figure 1.5. Structure du réseau thalamo-cortical.**

Le système TC dépend de l'interaction de quatre types de neurones. Les neurones TC (bleu et rouge) font des synapses excitatrices sur des dendrites de cellules pyramidales (PY; orange) ainsi que sur deux types d'interneurones (vert). Les neurones TC des noyaux non-spécifiques du thalamus (rouge) font synapse sur les dendrites des neurones PY en couche I et directement sur leurs corps cellulaires en couches VI, régulant le niveau d'excitabilité corticale. Les neurones TC des noyaux spécifiques (bleu) font synapses à la couche IV du cortex sur les interneurones épineux de type étoilés et sur les dendrites apicales des cellules PY. Le cortex envoie également des projections excitatrices descendantes sur les noyaux TC par les couches V et VI, formant une boucle de rétroaction thalamo-cortical. Les neurones GABA<sub>ergique</sub> des noyaux réticulaires (RE) font des connexions inhibitrices sur les neurones TC, et sont eux-mêmes sous l'influence de projections excitatrices provenant du cortex ainsi que des cellules TC. De plus, comme les neurones des noyaux RE font des connexions inhibitrices entre eux, ils génèrent de l'activité oscillatoire de manière endogène. Cette activité est susceptible d'être propagée aux noyaux TC et d'influer sur tout le réseau thalamo-cortical. **Domaine public (tiré de Wikimedia Commons).**

On identifie trois états de vigilance principaux sur l'EEG humain : l'éveil, le sommeil lent (SL) et le sommeil paradoxal (SP). L'EEG à l'éveil et durant le SP est caractérisé principalement par des oscillations de plus haute fréquence et de basse amplitude, alors que l'EEG en SL se caractérise particulièrement par des oscillations de plus grande amplitude et de plus basses fréquences.

Chez l'humain, le SL se décline en trois stades (N1, N2, N3) selon la fréquence et l'amplitude du signal de l'EEG – l'avancée en stade représentant une diminution progressive du niveau de conscience. On observe effectivement une persistance d'un certain contenu mental dans les stades du sommeil lent, devenant toutefois de plus en plus indistinct et rare au travers de l'avancée dans les stades de sommeil (Nielsen, 2000). De plus, au cours du passage dans les différents stades, on observe également différentes ondes caractéristiques sur l'EEG. Le premier stade de sommeil, N1, est caractérisé par une diminution de l'activité alpha sur l'EEG (8-13 Hz) et une augmentation de l'activité à theta, à plus basse fréquence (4-7Hz) ainsi que par l'apparition d'ondes vertex rapides ( $<0.05$  sec, avec une amplitude se discernant du tracé de fond), étant maximale visible sur les dérivations centrales. Le N1 est également caractérisé par une diminution progressive du tonus musculaire. L'entrée en stade N2 est caractérisée par l'émergence d'oscillations spécifiques sur l'EEG ; les complexes-K spontanés, régulièrement suivis de fuseaux de sommeil. Où les complexes-K représentent des événements isolés de large amplitude ( $>75$   $\mu$ V) et basse fréquence ( $<4$ Hz; delta), les fuseaux de sommeil, eux, consistent en un train d'ondes à plus haute fréquence (12-16 Hz). Enfin, le passage au stade N3 est caractérisé par une diminution progressive des fuseaux de sommeil et une augmentation des ondes delta de large amplitude, celles-ci devenant récurrentes sur l'EEG et devant former au moins 20% du tracé pour établir le passage entre le N2 et le N3. Les complexes K en N2 et le delta en N3 sont fort semblables, à l'exception du fait que les complexes K se produisent isolément en N2 alors que le delta domine le stade N3 - celles-ci seront référées conjointement dans le présent travail à titre des ondes lentes (OL) de l'EEG en sommeil (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Les différentes ondes en SL sont illustrées sur la figure 1.4.



**Figure 1.6. Exemple de tracé d'EEG chez un jeune adulte.** Un fuseau de sommeil et un complexe-K sont surlignés en stade N2. Une onde delta est surlignée en stade N3. **Reproduit de (Lafortune, 2014).**

Au niveau neurophysiologique, le passage en SL est caractérisé par une diminution progressive de la neurotransmission des monoamines (acétylcholine, dopamine, sérotonine), provoquant un état général d'hyperpolarisation dans les cellules thalamiques (Magoun, 1952 ; Steriade, 1996). De plus, le SL se caractérise, au niveau de l'électrophysiologie, par l'adoption d'une oscillation lente ( $<1$  Hz) dans le potentiel de champs des neurones corticaux. Cette oscillation lente corticale se caractérise par une alternance synchrone de tous les neurones corticaux entre un état d'hyperpolarisation (autour de  $-70$  mV ; état silencieux) et un état de dépolarisation (autour de  $-62$  mV ; état actif) à un rythme lent ( $<1$ Hz). Lors de l'état actif de l'oscillation lente, tous les neurones d'une région du cortex, autant les neurones inhibiteurs que les neurones excitateurs, sont actifs et déchargent simultanément et vigoureusement (Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993a). De même, tous les neurones sont hyper polarisés durant la phase silencieuse de l'oscillation lente étant donné que des mécanismes de disfacilitation compromettent l'émission de potentiels d'action dans le réseau néocortical (Contreras, Timofeev, & Steriade, 1996b ; Massimini & Amzica, 2001). Plusieurs observations montrent, en fait, que cette lente alternance du potentiel de membrane serait générée de manière endogène dans les neurones du



cortex, lorsque ceux-ci ne seraient pas soumis à l'influence des stimulations extérieures (étant donné l'hyperpolarisation thalamique). Effectivement, l'alternance entre les états actifs et silencieux persisterait sur des tranches corticales *in vitro* baignant dans une solution semblable au milieu extracellulaire (Sanchez-Vives & McCormick, 2000), survivrait dans les neurones corticaux *in vivo* suite à une lésion des afférences thalamiques (Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993a) et s'atténuerait dans les noyaux thalamique en cas de coupure des afférences cortico-thalamiques (Timofeev & Steriade, 1996). En fait, les neurones de cultures cellulaires isolées exprimeraient elles-mêmes une lente alternance synchrone entre un état d'hyperpolarisation et de dépolarisation (Hinard et al., 2012). Ainsi, il est maintenant admis que l'oscillation lente originerait depuis les réseaux corticaux.

Cette oscillation lente des neurones corticaux durant le SL serait un des déterminants de la génération des ondes du SL sur l'EEG (Contreras & Steriade, 1995 ; Steriade, 2006 ; Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993b). Nous discuterons de ces ondes et de leur relation avec l'oscillation lente corticale.

#### *Les fuseaux de sommeil : mécanismes thalamo-corticaux*

L'apparition progressive des fuseaux de sommeil sur l'EEG est caractéristique de l'entrée en SL et indique le début de l'hyperpolarisation progressive se produisant au niveau thalamique. La séquence d'évènements résultant en l'apparition des fuseaux de sommeil sur l'EEG débute par l'abolition progressive de la neurotransmission cholinergique provenant du pont, plus particulièrement celle provenant du « système réticulaire ascendant » (Magoun, 1952 ; Steriade, 1996). Ce changement dans la neuromodulation induit des changements prononcés et spécifiques dans le potentiel de membrane des neurones thalamiques. Habituellement, l'acétylcholine provoque, d'une part, un état de dépolarisation dans les neurones des noyaux TC du thalamus, et d'autre part, un état d'hyperpolarisation dans les noyaux RE du thalamus. Ainsi, la diminution de la neurotransmission cholinergique durant le sommeil résulte en l'hyperpolarisation des neurones TC et en la désinhibition des neurones GABAergique des noyaux RE. Lorsque désinhibés, le noyau RE produit une activité récurrente dans le spectre des fuseaux de sommeil (8-16 Hz), et ce noyau est ainsi considérés

comme le générateur (*pacemaker*) de ces derniers (Steriade, Domich, Oakson, & Deschênes, 1987). L'activité rythmique des noyaux RE aura comme conséquence d'hyperpolariser périodiquement les noyaux TC à la fréquence des fuseaux de sommeil (12-16 Hz) (Contreras & Steriade, 1995). Lorsque le potentiel de membrane des neurones TC descendra épisodiquement sous -70 mV (du fait des bouffées intermittentes de PPSI provenant des noyaux RE), certains canaux  $T$  se dé-inactiveront sur les neurones TC et y feront entrer des ions  $\text{Ca}^{2+}$  (courant  $I_t$ ). L'entrée de calcium dans le milieu intracellulaire en dépolarisera massivement la membrane. Cette dépolarisation s'accompagnera occasionnellement de potentiels d'action «rebond» en bouffées, étant donné l'ouverture subséquente des canaux sodiques. Ces potentiels seront associés à des fuseaux de sommeil dans le potentiel extracellulaire des noyaux TC. Des PPSE seront alors transmis dans les cellules corticales par des fibres ascendantes. Ces bouffées excitatrices synchrones dans les neurones pyramidaux résulteront en des fuseaux de sommeil sur l'EEG (Contreras & Steriade, 1995; 1996).

Par ailleurs, l'oscillation lente corticale est, elle aussi, susceptible d'influer sur la génération thalamique des fuseaux de sommeil. Par exemple, les FS sont plus fréquemment observés sur l'EEG de surface et dans le thalamus lorsque les neurones corticaux sont dans la phase de dépolarisation de l'oscillation lente (Contreras & Steriade, 1995 ; 1996). Ces résultats ont aussi été répliqués chez l'humain, chez qui on voit que les fuseaux de sommeil sont plus fréquemment générés sur l'EEG durant le passage du négatif au positif sur l'EEG de surface (Mölle, Marshall, Gais, & Born, 2002). Notamment, il a été proposé que la dépolarisation des neurones corticaux lors de l'état actif de l'oscillation lente dépolariserait les neurones RE de manière intermittente et synchrone par des projections descendantes (figure 1.3). L'activation périodique des noyaux RE par les projections cortico-thalamiques facilitera l'hyperpolarisation rythmique des noyaux TC, menant à la production des fuseaux de sommeil sur l'EEG (Contreras, Destexhe, Sejnowski, & Steriade, 1996a ; Contreras & Steriade, 1996; Steriade, 2006).

*Les ondes lentes : mécanismes thalamo-corticaux*

Lors du passage en stade N3, les ondes delta ( $<4$  Hz) supplanteront progressivement les fuseaux de sommeil sur l'EEG. Afin d'expliquer cette relation antagoniste, il faut tenir compte que, par rapport au stade N2, où la neurotransmission cholinergique est partiellement maintenue, le stade N3 est associé à une abolition complète de celle-ci. Ainsi, ces modifications dans la neurotransmission induiront un niveau plus élevé d'hyperpolarisation dans le potentiel de membrane des neurones TC durant le N3. Cette hyperpolarisation changera la dynamique des courants qui, précédemment, menait à la génération des fuseaux de sommeil. En N3, l'interaction des courants provoquera une oscillation à 1-4 Hz (delta) dans les noyaux thalamiques plutôt qu'à 8-12Hz, compromettant la production des fuseaux de sommeil. Ces changements du potentiel de membrane des noyaux thalamique expliquent la raréfaction des fuseaux de sommeil au cours du passage dans les stades profonds du SL (Nuñez, Curró Dossi, Contreras, & Steriade, 1992).

L'origine des OL observées au niveau de l'EEG a fait l'objet d'un débat soutenu dans la littérature. Tout d'abord, tel que mentionné plus haut, le stade N3 est associé à des plus hauts niveaux d'hyperpolarisation de membrane dans les noyaux thalamiques, suggérant que ceux-ci pourraient être générateurs d'activité delta. En cas de déafférenciation corticale, on y observe effectivement de l'activité delta. Ce « delta thalamique » reflète l'interaction d'un courant dépolarisant activé par l'hyperpolarisation ( $I_h$ ), suivi d'un courant calcique dépolarisant dé-inactivé par hyperpolarisation ( $I_T$ ). Plusieurs indices montrent toutefois que, contrairement aux fuseaux de sommeil, le delta thalamique ne serait pas simplement transféré au niveau cortical pour expliquer les OL de l'EEG. Une thalamectomie est effectivement associée à la préservation d'activité delta au niveau du cortex, indiquant que cette oscillation pourrait être générée de manière endogène par les neurones corticaux (Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993b). Réciproquement, une déafférenciation corticale est associée à une préservation du delta thalamique, bien que celui-ci demeure désynchronisé entre les sites thalamiques distincts (Timofeev & Steriade, 1996). Ces études indiquent donc qu'il existe deux générateurs d'activité delta : un situé dans le cortex et un autre dans le thalamus. Toutefois, des évidences indiquent que le delta thalamique ne serait pas observé lorsque de l'activité serait simultanément présente dans le réseau néocortical (durant

l'état actif de l'oscillation lente par exemple (Nita, Steriade, & Amzica, 2003). En somme, ces différentes observations laissent penser que le thalamus contribuerait peu à la production des OL présents sur l'EEG durant le sommeil.

Plutôt, il est admis que la production des OL de l'EEG dépendrait de l'oscillation lente corticale en interaction avec les propriétés intrinsèques de certains neurones du cortex (Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993b). On observe effectivement une récurrence des OL, notamment des complexes-K en stade N2, avec une rythmicité d'environ 1 Hz sur l'EEG indiquant que l'oscillation lente corticale pourrait déclencher les neurones impliqués dans cette oscillation (Amzica & Steriade, 1997). Il a été suggéré que la production de ces ondes refléterait l'interaction de l'oscillation lente corticale avec certains neurones corticaux, dits « déclenchant en bouffée de manière intrinsèque » (DBI). Plus spécifiquement, ces neurones DBI déclenchent des séquences de potentiels d'action en bouffées et sont associés à des variations de potentiel extracellulaire dans le spectre delta (1-4 Hz) lorsqu'ils sont dépolarisés (Amzica & Steriade, 1998b ; Connors, Gutnick, & Prince, 1982). L'oscillation lente, durant laquelle de grandes populations de neurones alternent entre un état de dépolarisation et d'hyperpolarisation en synchronie, pourrait alors dépolariser ces neurones lors de sa phase active. Les propriétés intrinsèques des neurones DBI en interaction l'oscillation lente sont donc en mesure d'expliquer la genèse des OL sur l'EEG.

Les OL sur l'EEG en sommeil reflètent intimement le comportement des neurones durant l'oscillation lente corticale. Il a été montré chez l'animal que, de façon consistante, la phase négative des OL à l'EEG de surface correspondrait à l'état silencieux, les neurones sous l'électrode où l'onde est détectée étant dans un état d'hyperpolarisation, et que la phase positive à l'EEG de surface correspondrait à l'état actif, les neurones sous l'électrodes étant dans un état de dépolarisation (Contreras & Steriade, 1995). Ces résultats ont aussi été récemment reproduits à l'aide d'études en EEG intracrânien chez l'humain, rapportant que des potentiels d'action de plusieurs neurones étaient systématiquement détectés lors de la phase positive des OL à l'EEG de surface, alors que l'EEG de profondeur montrait une phase négative (Nir et al., 2011). Cette dernière étude a aussi démontré aussi que, conformément à ce qui a

été discuté précédemment, l'amplitude des OL sur l'EEG de surface humain serait liée au nombre de neurones exprimant l'oscillation lente de manière synchrone.

Certaines études animales ont permises de caractériser plus en détails les dynamiques des courants menant à cette relation univoque entre la phase de l'EEG et l'activité cellulaire. Il a été montré que lorsque que les neurones corticaux étaient dépolarisés (phase active de l'oscillation lente) et qu'on observait une positivité de surface à l'EEG, on retrouvait constamment une négativité en profondeur dans les couches profondes; et que la réciproque serait aussi vraie, une hyperpolarisation s'accompagnant nécessairement d'une négativité à l'EEG de surface et d'une positivité en profondeur. Les auteurs de cette étude ont suggérés qu'un simple dipôle vertical (sur l'axe dendrites-soma) dans le milieu extracellulaire pourrait expliquer la genèse de l'OL sur l'EEG (Contreras & Steriade, 1995). D'autres études ont caractérisés ce dipôle par un puit présent dans les couches profondes (III/IV/V), près des dendrites basales des neurones pyramidaux, et d'une source dans les couches superficielles, au niveau des dendrites apicales (Amzica & Steriade, 1998a ; Chauvette, Volgushev, & Timofeev, 2010). Ces résultats en *current-source density* ont été élégamment répliqués sur les OL de l'EEG d'humains épileptiques ayant des électrodes implantées (Csercsa et al., 2010). De plus, de récents modèles computationnels ont montré que la pente des OL ( $\mu\text{V/s}$ ) sur l'EEG de surface (le passage entre le maximal positif et le maximal négatif) représenterait la vitesse avec laquelle la population neuronale passerait d'un état à l'autre durant l'oscillation lente (état actif à état silencieux ou encore état silencieux à état actif) (Riedner et al., 2007). Une étude chez l'animal a d'ailleurs pu confirmer cette relation de manière expérimentale en montrant qu'un recrutement synchrone d'une population neuronale lors du passage entre l'état actif et silencieux (et vice-versa) était associé à une pente plus prononcée des OL sur l'EEG de surface (Vyazovskiy et al., 2009) . En somme, ces différentes études indiquent que la morphologie des OL sur l'EEG présenterait une relation relativement claire avec l'activité des dipôles corticaux menant à leur génération durant l'oscillation lente.

#### **1.2.4. Génération et propagation de l'activité corticale en sommeil en relation avec l'EEG**

Plusieurs études en neurophysiologie démontrent que la génération de l'oscillation lente et des OL de l'EEG serait dépendante de l'organisation anatomo-fonctionnelle du néocortex. Il est

maintenant bien connu que l'activité entre différents sites corticaux est synchronisée durant l'oscillation lente (ils manifestent les états d'hyperpolarisation ou de dépolarisation simultanément) (Amzica & Steriade, 1995b). Or, des études récentes ont montré que le début de la phase de dépolarisation se produirait de manière moins synchronisée que le début de la phase d'hyperpolarisation. De sorte, où le silence s'installerait de manière hautement synchrone entre plusieurs neurones, la dépolarisation serait moins corrélée et se produirait de manière progressive entre différents neurones (Volgushev, Chauvette, & Timofeev, 2011 ; Volgushev, Chauvette, Mukovski, & Timofeev, 2006). Plus précisément, il a été montré que suite à l'état silencieux, certains neurones auraient tendance à décharger d'abord puis d'en entraîner d'autres avec eux. L'amorce de l'état actif se caractériserait donc par une apparition « spontanée » d'activité dans certains neurones, puis par une diffusion de celle-ci à d'autres neurones. Il a été avancé que le démarrage « spontané » de l'activité, alors que les neurones corticaux sont dans un état d'hyperpolarisation, dépendrait de la sommation sporadique de PPSE aux synapses étant donné l'augmentation de la probabilité de relâchement spontané de neurotransmetteurs dans l'espace interstitiel (un relâchement n'étant pas lié à des potentiels d'action) au cours de l'état silencieux (Timofeev & Bazhenov, 2005). Cette accumulation de neurotransmetteurs augmenterait alors la probabilité de dépolariser suffisamment la membrane d'un certain nombre de neurones au-delà de leur seuil de décharge par sommation spatio-temporelle des PPSE. Certains neurones déchargeraient d'abord, puis en dépolariseraient d'autres et répandraient ainsi l'état actif telle une réaction en chaîne. Récemment, une étude a fourni un appui appréciable à cette théorie en démontrant que les états actifs auraient tendance de se produire d'abord sur les neurones possédant les plus grands arbres d'intégration dendritiques et possédant les plus gros corps cellulaires, permettant la sommation de davantage de PPSE (Chauvette et al., 2010). Ainsi, ces derniers seraient susceptibles de jouer un rôle considérable dans l'amorce de l'état actif ainsi que dans sa propagation à toute une population neuronale.

Plusieurs études montrent que les connexions intracorticales sont essentielles dans ce processus de propagation de l'état actif. On sait effectivement qu'une lésion corticale localisée désynchronise la phase de l'oscillation lente entre les deux côtés adjacents à la lésion (Amzica & Steriade, 1995a). De même, il a

été récemment montré que l'état actif se propagerait aux autres colonnes corticales par des connexions latérales intracorticales (Wester & Contreras, 2012). De même, la propagation de l'état actif se produirait préférentiellement sur un axe antéro-postérieur, indiquant que cet état emprunterait des voies spécifiques menant à sa diffusion dans le réseau cortical (Volgushev et al., 2006).

Alors que l'état actif débute localement pour se généraliser ensuite, l'état silencieux s'initie globalement, entre plusieurs régions corticales distantes (Volgushev et al., 2006). Les études ne discernent effectivement pas de propagation à cet état de silence du réseau cortical (Volgushev et al., 2011). Il est bien démontré que l'initiation de l'état silencieux dépend de processus passifs, caractérisés par un épuisement du calcium extracellulaire qui compromettrait la genèse de potentiels d'actions dans le réseau cortical, ainsi que par un retrait des influx excitateurs dans le réseau (disfacilitation) (Contreras et al., 1996b ; Massimini & Amzica, 2001). Or, ces phénomènes ne peuvent expliquer la grande synchronie dans l'imposition de l'état silencieux à tout le réseau néocortical (Volgushev et al., 2006). Comme mentionné précédemment, les interneurones inhibiteurs sont particulièrement bien placés pour synchroniser un silence neuronal dans une population neuronale (Buzsáki & Chrobak, 1995). Les neurones inhibiteurs sont dépolarisés et déclenchent des potentiels d'action durant l'état actif, et sont inhibés durant l'état silencieux, ce qui a amené plusieurs auteurs à considérer que ceux-ci ne pouvaient expliquer le silence neuronal observé durant la phase silencieuse (Contreras et al., 1996b ; Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993a). Or, une étude a montré que la conductance inhibitrice<sup>3</sup> augmenterait durant l'état actif, devenant maximale un peu avant le début de l'état silencieux (Rudolph, Pospischil, Timofeev, & Destexhe, 2007). De plus, une étude utilisant un modèle computationnel appuyés de mesures *in vivo* suggère que la grande synchronie au début du silence neuronal serait, en fait, due à l'activité d'interneurones inhibiteurs synchronisant l'activité synaptique un peu avant le début de l'état silencieux, lorsque le réseau cortical serait maximalement sensible aux influx inhibiteurs (J.-Y. Chen et al., 2012). Cette étude a pu montrer, par exemple, qu'en injectant un agoniste

---

<sup>3</sup> La conductance est l'inverse de la résistance et représente la capacité à laisser passer le courant dans un neurone. Dans le cas présent, on parle de la capacité à laisser passer des courants ou bien excitateurs (PPSE) ou inhibiteurs (PPSI). Celle-ci varie en fonction de l'état comportemental et serait susceptible de moduler significativement la capacité d'intégrer des signaux au soma. Pour une revue des études sur la conductance des neurones corticaux dans différents états, voir Destexhe, Rudolph, & Paré, 2003.

GABAergique ou en modélisant une augmentation de l'inhibition, on observerait une augmentation de la synchronisation du passage entre l'état actif et silencieux ainsi qu'une diminution de la durée des états actifs. Les auteurs ont alors proposés que l'activité inhibitrice au cours de l'état actif synchroniserait le réseau cortical, permettant subséquemment l'initiation synchrone d'un état silencieux - bien que les processus de disfacilitation maintiendraient cet état par la suite. Ces résultats ont été récemment corroborés par une étude expérimentale montrant que la fin de l'état actif se caractérisait par un déclenchement soutenu des interneurons inhibiteurs, initiant une réaction en chaîne aboutissant à une disfacilitation et à un silence neuronal dans le réseau cortical (Lemieux, Chauvette, & Timofeev, 2014). Le rôle de l'inhibition et de l'excitation dans la récurrence et la propagation des états neuronaux sous-tendant les OL est activement discuté actuellement (Haider, Duque, Hasenstaub, & McCormick, 2006).

Les observations par rapport à la dynamique de propagation de l'état actif durant l'oscillation lente ont été mises en relation avec le fait que les OL sur l'EEG humains présentent, eux-aussi, différents schémas de propagations. L'observation détaillée de l'EEG humain révèle que, de manière relativement semblable à ce qui est observé chez l'animal, la première occurrence de la phase de dépolarisation selon l'EEG de surface (positivité de surface) se produit au niveau des régions antérieures, notamment frontales, avant de se propager vers les régions postérieures sur un axe antéro-postérieur (Massimini, Huber, Ferrarelli, Hill, & Tononi, 2004). Les résultats de cette étude pionnière ont été récemment répliqués en EEG-haute densité (Menicucci et al., 2009). Dans cette dernière étude, il fut également montré que, bien que les OL de l'EEG humain aient tendance à prendre naissance au niveau du cortex frontal, elles pourraient s'initier tout de même dans n'importe quelle région cérébrale, et que selon la région où l'OL était initiée d'abord, le patron de propagation y étant associé varierait significativement. Plus spécifiquement, les études utilisant la reconstruction des sources des OL en EEG haute densité chez l'humain indiquent que la localisation des sources neurales sous-tendant la phase positive des OL serait fortement variable, mais que ces sources seraient plus fréquemment qu'autrement localisées dans les structures antérieures médianes, telles que le cortex cingulaire antérieur et l'insula (Murphy et al., 2009). Après avoir été engendrée dans les cortex insulaires et/ou cingulaires antérieurs, cette activité se



propagerait et impliquerait progressivement d'autres régions cérébrales. Le patron de propagation de l'activité neurale liée aux OL serait lui aussi fort variable, mais impliquerait fréquemment un axe antéro-postérieur formé majoritairement du cortex frontal médian, du cortex frontal inférieur, du précuneus et du cortex cingulaire postérieur. Une voie de propagation analogue a aussi été observée à l'aide d'électrodes intracrâniennes implantées chez des épileptiques, où il fut aussi démontré que l'amplitude des OL sur l'EEG de surface augmenterait au cours de la propagation de l'OL dans le réseau cortical, suggérant que l'onde recruterait un réseau cortical synchrone de plus en plus étendu (Nir et al., 2011). La neuroimagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) s'est intéressée aux régions cérébrales activées durant les OL, montrant que les OL de grande amplitude suscitaient des réponses dans le pont, le cervelet, les gyri parahippocampiques, le précuneus, le cingulaire et les régions frontales (Dang Vu et al., 2005 ; 2008).

Il a été remarqué que les régions associées aux OL que nous venons de décrire font partie d'un réseau fonctionnel important retrouvé à l'éveil, le réseau du mode « par défaut » (RMPD) (Dang Vu, 2012 ; Murphy et al., 2009). Ce réseau sous-tendrait l'émergence de la conscience et de la pensée autoréflexive, et il a été proposé qu'il consisterait en l'activité physiologique de base du cerveau (Gusnard, Raichle, & Raichle, 2001 ; Raichle, MacLeod, & Snyder, 2001). D'autre part, les régions du RMPD formeraient le réseau cérébral dans lequel l'activité fonctionnelle serait aussi le plus directement en correspondance avec le profil de connectivité anatomique, indiquant que la structure anatomique retrouvée dans ce réseau pourrait y favoriser une propagation préférentielle de l'activité neuronale (Horn, Ostwald, Reiser, & Blankenburg, 2013). Ce haut niveau de connectivité anatomo-fonctionnel pourrait ainsi y supporter idéalement la propagation des OL (Dang Vu, 2012). Il est, entre autres idées, supposé que la répétition successive des états silencieux dans le RMPD durant les OL faciliterait la dissipation de la conscience en abolissant les interactions cortico-corticales (Tononi & Koch, 2008). En support à cette dernière hypothèse, il a été observé que le niveau de connectivité fonctionnelle (le niveau de corrélation du flux sanguin entre différentes régions du cerveau en imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle; IRMf) entre régions du RMPD refléterait le niveau de conscience dans plusieurs conditions médicales, telles que l'état de conscience minimal et le coma (Boly et al., 2008 ;

Vanhaudenhuyse et al., 2010). En conséquence, on observe une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions du RMPD durant le SL (Horovitz et al., 2009). La raison pour laquelle les OL auraient tendance à engager préférentiellement les régions du RMPD demeure inconnue à ce jour.

#### **1.2.5. La régulation homéostatique des ondes lentes**

Plusieurs études ont montré dans les dernières années que les OL en sommeil étaient influencés par l'activité cérébrale ayant eu préalablement lieu à l'éveil. Ainsi, la génération des OL devrait être conçue comme une réponse adaptative du cerveau. Les plus récentes théories suggèrent que l'activité neuronale soutenue durant l'éveil pourrait être associée à une augmentation de charge synaptique (Tononi & Cirelli, 2006), à la saturation progressive de la fonctionnalité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA; permettant la plasticité synaptique) (McDermott, Hardy, Bazan, & Magee, 2006), ainsi qu'à une diminution dans la fonctionnalité des neurones (Vyazovskiy & Harris, 2013). Ainsi, certains auteurs ont proposés que la génération des OL durant le SL viserait à régulariser la fonction neurale, notamment en restaurant la capacité d'induire des phénomènes de plasticité (Tononi & Cirelli, 2014), en optimisant le fonctionnement des neurones (Vyazovskiy & Harris, 2013) et en éliminant les protéines bêta-amyloïdes durant la nuit (Xie et al., 2013). Il est supposé que le sommeil s'expliquerait par un besoin « homéostatique » et que les OL représenteraient le processus par lequel ce besoin est comblé (Achermann & Borbély, 2003 ; Achermann, Dijk, Brunner, & Borbély, 1993 ; Borbély & Achermann, 1999).

Les études concernant ce « processus homéostatique » montrent que l'activité à ondes lentes (AOL ; 1-4 Hz; mesuré par analyse spectrale de l'EEG) durant le SL chez l'humain serait en étroite relation avec la durée et l'intensité (selon le niveau d'activation physique et cognitive) de l'éveil antécédent (Achermann et al., 1993 ; Borbély & Achermann, 1999). L'AOL produite durant le sommeil chez l'humain est exponentiellement proportionnelle à la durée de l'éveil précédant et se dissipe au travers des cycles de sommeil, également avec une fonction exponentielle, ayant une constante d'environ 4.2h (Achermann et al., 1993 ; Dijk, Brunner, Beersma, & Borbély, 1990). Également, les caractéristiques morphologiques des OL changeraient selon l'intensité de l'éveil. Par exemple, il a été montré que la pente des OL augmenterait suite à une privation de sommeil, suggérant un recrutement plus

synchrone des neurones au cours de l'oscillation lente, potentiellement dû à une plus grande force synaptique accumulée entre ceux-ci durant l'éveil. De plus, l'incidence des ondes serait plus élevée dans ces conditions, indiquant une génération plus active des OL suite à une privation de sommeil (Bersagliere & Achermann, 2010). Conformément, il a été expérimentalement démontré chez l'animal que l'intensité de l'activation cérébrale durant l'éveil précédant pouvait prédire l'AOL qui sera générée durant la nuit (Wigren, Schepens, Matto, Stenberg, & Porkka-Heiskanen, 2007).

Le « besoin » d'OL serait également régulé de manière homéostatique et locale dans chaque région cérébrale. En appui à cette hypothèse, les OL présentent une topographie particulière. Par exemple, en conditions normales, l'AOL serait prédominante au niveau du cortex frontal, ce qui laisse penser que ces régions présenteraient une activité corticale plus intense à l'éveil (Borbély, 2001 ; Werth, Achermann, & Borbély, 1997). Chez l'humain, on observe effectivement une plus grande complexité anatomique du cortex frontal, ainsi qu'une plus grande implication de celui-ci dans bon nombre de processus cognitifs de haut niveau, tels que le contrôle cognitif, l'encodage et la récupération en mémoire de travail ainsi que l'attention (Fuster, 2008). On observe aussi un « rebond » d'OL plus marqué au niveau des régions frontales suite à une privation de sommeil (Cajochen, Foy, & Dijk, 1999), y indiquant un possible besoin de récupération plus grand dû à l'activité intense y ayant lieu. L'accumulation de l'AOL lié à l'éveil, ainsi que sa dissipation durant le sommeil, seraient également plus prononcée dans les régions frontales (Zavada, Strijkstra, Boerema, Daan, & Beersma, 2009). Ces études suggèrent que certaines régions cérébrales, potentiellement celles les plus actives lors de la veille, auraient un « besoin » d'une récupération plus intense au cours de la nuit.

Les démonstrations les plus spectaculaires de la régulation locale des OL viennent certainement des études s'étant intéressées aux effets de l'apprentissage lors de la veille sur les OL durant la nuit. Ces études indiquent qu'effectuer certaines tâches d'apprentissage moteur ou verbal durant l'éveil pourrait susciter une augmentation de l'AOL durant le sommeil subséquent aux environs des régions ayant été impliquées dans une tâche donnée (ex. le cortex moteur pour une tâche d'apprentissage moteur) (Abel, Havekes, Saletin, & Walker, 2013 ; Diekelmann & Born, 2010). Afin d'expliquer ce

phénomène, la théorie de *l'homéostasie synaptique* stipule que les expériences d'apprentissages durant l'éveil seraient associées à des phénomènes de plasticité et à une augmentation nette de la « charge synaptique » dans une région ayant été active. Conséquemment, l'AOL d'une région donnée en sommeil serait proportionnelle à cette charge synaptique et servirait à diminuer et normaliser cette dernière (Tononi & Cirelli, 2006). En support à cette théorie, l'induction de PLT par stimulation magnétique transcrânienne (SMT) durant l'éveil augmente localement l'AOL durant le sommeil dans les régions ayant été stimulées (le cortex somatosensoriel dans cette étude). Réciproquement, une réduction de la PLT par SMT de cette même région y induirait une diminution de l'AOL (Huber et al., 2008). Il est supposé que la génération des OL suite à l'activation d'une région donnée favoriserait le rapport signal/bruit dans les synapses. Ainsi, les synapses ayant été les plus potentialisées à l'éveil seraient conservées, ce qui favoriserait la consolidation en mémoire des représentations les plus pertinentes au cours de la nuit.

Le corrélat neurophysiologique de cette théorie est encore à l'étude. Nous savons que l'éveil et les processus d'apprentissage sont associés à une augmentation des épines dendritiques, un indicateur indirect de la force synaptique, tandis que le sommeil est associé à une diminution de celles-ci (Maret, Faraguna, Nelson, Cirelli, & Tononi, 2011). Plus spécifiquement la théorie de l'homéostasie synaptique postule que l'AOL serait un agent actif sous-tendant la diminution de force synaptique durant le sommeil. Il faut noter que certaines études montrent que le sommeil serait plutôt associé à une augmentation du nombre brut de synapses plutôt qu'une diminution de celles-ci (Tononi & Cirelli, 2012). Il existe alors une controverse dans la littérature actuelle. Toutefois, les revues de littérature actuelle admettent que le sommeil, plus particulièrement l'AOL, serait certainement en relation avec l'activité synaptique se produisant lors de la veille (Frank & Cantera, 2014 ; Hanlon, Vyazovskiy, Faraguna, Tononi, & Cirelli, 2011 ; Tononi & Cirelli, 2014). Par exemple, on observe en condition de pression homéostatique élevée vers le sommeil (par exemple au début de la nuit) que la pente des OL serait plus prononcée par rapport à une condition où la pression homéostatique serait plus faible (Vyazovskiy et al., 2009). De même, les mesures intracellulaires dans cette étude ont montrés que

l'élévation de la pente des OL serait associée à un déclenchement plus intense et plus synchrone des neurones. Il existe ainsi un certain consensus quant à l'idée que l'AOL serait impliquée dans le remodelage des connexions ayant été actives le jour. Toutefois, le mécanisme d'action sur les synapses est toujours sujet à controverse, l'idée d'une diminution globale de la force synaptique au cours du sommeil (permises par les OL) ne faisant pas consensus (Tononi & Cirelli, 2012).

Notons que l'idée que la régulation homéostatique des OL soit une résultante de processus de plasticité ayant lieu lors de l'éveil est en correspondance directe avec les théories sur leur génération. La génération prépondérante des OL dans régions associatives, telles que le cortex frontal, pourrait due à une activité synaptique plus intense y ayant eu lieu préalablement durant l'éveil. L'activité synaptique intense altère effectivement la connectivité synaptique (notamment en suscitant des modifications morphologiques telles que des augmentations du nombre d'épines dendritiques et une complexification des arborisations dendritiques) par différents processus de plasticité dans les sites pré et post- synaptiques de neurones ayant été actifs (Chistiakova, Bannon, Bazhenov, & Volgushev, 2014). Il a été suggéré que ces modifications morphologiques indiquant une complexification du réseau néocortical (davantage d'épines, davantage de synapses) seraient susceptibles de faciliter la génération des courants excitateurs nécessaires à la génération des états actifs, résultant en une génération plus marquée d'OL dans les régions associatives (Ferrara & De Gennaro, 2011). Également, la tendance des OL de se propager sur un axe antéro-postérieur impliquant le cortex frontal, les structures médianes ainsi que le RMPD pourrait être expliquée par le haut niveau d'activité dans ce réseau (van den Heuvel & Sporns, 2011 ; van den Heuvel, Kahn, Goni, & Sporns, 2012). La génération des états neuronaux sous-tendant les OL du sommeil semble ainsi dépendre à la fois sur l'organisation du cortex cérébral et sur les phénomènes de plasticité y ayant cours à l'éveil.

### **1.3. Sommeil et la vie adulte**

Au cours du vieillissement normal, on observe une diminution subjective de la qualité rapportée du sommeil (les personnes âgées rapportant davantage de réveils au cours de la nuit) ainsi que de ses propriétés récupératrices (associé au rapport d'une plus moins bonne vigilance diurne). Plusieurs des

plaintes sont toutefois dues à une augmentation avec l'âge des troubles du sommeil et de problèmes de santé tels que les apnées du sommeil, les troubles neuropsychologiques (ex. débuts de troubles cognitifs) ou encore conséquents de la prise de médication. En revanche, même chez les individus en parfaite santé, on observe des modifications objectives dans le sommeil au cours de l'âge adulte. Longtemps considérés comme des changements se produisant à un âge très avancé, il est désormais admis que ces changements se produisent progressivement au cours de l'âge adulte, entre la vingtaine et la soixantaine. On constate au cours du vieillissement non-pathologique une réduction progressive de la durée totale de sommeil, une augmentation des éveils au cours de la nuit ainsi qu'un avancement des heures de lever et de coucher (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997). Il faut noter que les changements dans la consolidation du sommeil ne seraient pas dépendants des changements également observés avec l'âge dans le fonctionnement de l'horloge biologique (Carrier, Monk, Reynolds, Buysse, & Kupfer, 1999). Toutefois, les effets les plus marqués du vieillissement sur les mesures objectives du sommeil constituent l'allègement des stades du SL. Lors de la prise en âge, on observe une réduction majeure (parfois de l'ordre de 50%) de la proportion de temps passé en stade N3 et une augmentation de la proportion de temps passé en stades de sommeil plus légers (N1/N2) (Carrier et al., 1997 ; Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004). Comme l'importance d'un sommeil consolidé pour le fonctionnement cognitif est bien démontrée (pour une revue, voir (Killgore, 2010)), l'étude des déterminants des changements dans la consolidation du sommeil chez les personnes âgées est un sujet suscitant beaucoup d'intérêt depuis les dernières années (Cirelli, 2012). Il a été proposé que ces changements liés à l'âge dans le sommeil lent, notamment sur ses oscillations, pourraient être en relation avec le déclin cognitif lors de l'avancée en âge (Fogel et al., 2012).

### **1.3.1. Les effets de l'âge sur les oscillations de l'EEG en sommeil lent et sur les ondes lentes**

Les mesures de l'EEG quantifiées en sommeil montrent que le vieillissement est associé à une diminution de la puissance spectrale dans les bandes de fréquence de 16 Hz et moins, ainsi qu'à une augmentation de la puissance dans les hautes fréquences (bêta > 16 Hz) (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001). Notamment, les bandes de fréquences prédominantes dans le SL, soit l'AOL (< 4 Hz),

les bandes thêta (4-8 Hz), alpha et sigma (12-16 Hz) diminuent tous chez les personnes plus âgées (Carrier et al., 2001 ; Gaudreau, Carrier, & Montplaisir, 2001 ; Landolt, Dijk, Achermann, & Borbély, 1996). De plus, les OL individuelles subissent d'importants changements morphologiques au cours du vieillissement. Une étude de notre groupe a montré que chez des adultes d'âge moyen, la densité (nb/min) et l'amplitude des OL diminueraient, que leur pente serait moins abrupte et que la durée de leurs phases positives et négatives augmenterait (Carrier et al., 2011). Ces résultats ont amené les auteurs à proposer que la synchronisation neuronale se produisant durant le passage entre les différentes phases de l'oscillation lente pourrait être compromise et prendre plus de temps chez les personnes âgées.

De plus, les différences liées à l'âge dans les OL et les basses fréquences de l'EEG sont plus marquées au début de la nuit et s'atténuent après coup, indiquant un possible déficit dans la régulation homéostatique de celles-ci (Carrier et al., 2001 ; Lafortune et al., 2012 ; Robillard et al., 2010). En s'appuyant sur cette hypothèse, cela impliquerait que les adultes âgés réagiraient différemment à une privation de sommeil au niveau de leurs OL. En fait, alors que l'on observe un rebond intense d'OL suite à une privation de sommeil chez des jeunes, ce rebond est atténué chez les adultes âgés (Lafortune et al., 2012). D'une manière intéressante, il a été observé chez le rat âgé qu'une moins grande génération d'AOL au cours du sommeil pouvait être due à une diminution de l'activation corticale à l'éveil provenant des structures cholinergiques activatrices (Wigren, Rytönen, & Porkka-Heiskanen, 2009). Cela suggère alors que la génération moins récurrente des OLs et, possiblement, la synchronisation neuronale moins élevée durant le sommeil, chez les individus âgés pourrait être due à une diminution de l'intensité et/ou la qualité de l'activité cérébrale ayant eu lieu l'éveil.

En relation avec cette hypothèse, il est intéressant de noter que les effets de l'âge sur les OL, les fuseaux de sommeil, et la puissance en AOL, thêta, l'alpha et le sigma sont plus marqués dans les régions frontales du cerveau (Carrier et al., 2011 ; Landolt & Borbély, 2001 ; N. Martin et al., 2013 ; Robillard et al., 2010). De plus, les déficits liés à l'âge dans le « rebond » des OL suite à une privation de sommeil seraient plus évidents dans les dérivations cérébrales antérieures (Münch et al., 2004 ; Robillard et al., 2010). Ces résultats sont à mettre en relation avec ceux d'autres études indiquant que des changements

dans les lobes frontaux seraient prépondérants dans le vieillissement et sous-tendraient le déclin cognitif se produisant avec l'âge (Lemaitre et al., 2012). Ces indications suggèrent que le déclin des lobes frontaux au cours du vieillissement pourrait compromettre l'activité cérébrale s'y produisant à l'éveil et en sommeil.

### **1.3.2 Les effets de l'âge sur les ondes lentes et l'hypothèse des changements corticaux**

Il a été proposé que les effets de l'âge sur les OL pourraient être dus à des modifications neuroanatomiques y compromettant l'activité synaptique (Carrier et al., 2011 ; Feinberg, 1989). Certains auteurs argumentent que les changements liés à l'âge dans la matière grise, mis en évidence par une diminution d'épaisseur corticale (discutés à la section 1.1.4), pourraient nuire à l'activité synaptique en diminuant la possibilité de sommer l'activité synaptique (Lemaitre et al., 2012 ; Spruston, 2008 ; Wong et al., 2006). Cette sommation s'avérant essentielle à la génération synchrone des états actifs durant les OL (Chauvette et al., 2010), il a été proposé que les modifications des lobes frontaux avec l'âge puissent compromettre la synchronie neurale durant les OL chez les personnes âgées (Carrier et al., 2011).

Une autre hypothèse s'appuie sur le fait que les plus récents modèles du vieillissement cognitif stipulent que les changements liés à l'âge dans la matière grise des régions frontales du cerveau y compromettrait la capacité d'engager des processus de plasticité, expliquant du même coup le déclin des fonctions cognitives avec l'âge (Morrison & Baxter, 2012). Il a été proposé que de tels changements neuroanatomiques compromettant la qualité des expériences lors de la veille pourraient sous-tendre l'atteinte principalement frontale des OL chez les personnes âgées (Lafortune et al., 2012).

L'hypothèse que des changements neuroanatomiques soient impliqués dans les changements dans les OL au cours du vieillissement est encouragée par le fait que l'AOL serait un prédicteur de l'épaisseur corticale de régions frontales et temporales chez des adolescents (Buchmann et al., 2011). De même, chez les sujets jeunes, il a été montré que le volume de matière grise dans l'hypothalamus et dans le prosencéphale basal était lié à la densité des OL sur l'EEG, alors que le volume de matière grise dans les cortex préfrontaux et cingulaires était lié à leur amplitude (Saletin, van der Helm, & Walker, 2013). Il reste toutefois à démontrer si, et dans quelle mesure, les changements dans la matière grise lors du vieillissement sous-tendraient les changements dans les OL lors du vieillissement.



## CHAPITRE 2 - PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

### Problématique

Les études utilisant les mesures morphologiques des OL indiquent que ces dernières changent significativement au cours de la vie adulte (Carrier et al., 2011 ; Lafortune et al., 2012). Un nombre important d'études suggère que ces mesures sont déterminées localement, d'une part, par l'organisation du néocortex (Timofeev, 2012), et d'autre part, par les phénomènes de plasticité synaptique ayant eu lieu lors de l'éveil (Tononi & Cirelli, 2014). Par ailleurs, le vieillissement se caractérise également par un amincissement prépondérant du cortex dans les régions frontales du cerveau, indiquant des changements dans l'organisation des neurones du cortex ainsi que dans sa capacité à induire des phénomènes de plasticité (List et al., 2013 ; Schüz & Palm, 1989). Dans l'état du savoir, il n'est pas clair si l'amincissement cortical est lié aux modifications des OL au cours du vieillissement.

### Objectifs

L'objectif premier de cette recherche est d'examiner les corrélats neuroanatomiques des OL chez des sujets jeunes (20-30 ans) et des sujets d'âge moyen (50-70 ans). L'épaisseur corticale représente la variable neuroanatomique la plus pertinente pour étudier cette question, car celle-ci possède une relation avérée avec la plasticité synaptique pouvant être générée dans le cortex cérébral à l'éveil et il s'agit d'une mesure *in vivo* représentant la complexité de la matière grise corticale. Ces deux facteurs sont susceptibles d'influencer à la fois sur la génération et la propagation des OL. Des analyses de régression linéaire entre les caractéristiques morphologiques des OL et l'épaisseur corticale (en incluant le groupe d'âge comme covariable) permettront d'étudier la relation entre l'épaisseur corticale et les OL tout en contrôlant pour les effets de l'âge sur l'épaisseur corticale. Le second objectif de cette étude consiste en l'analyse détaillée de la contribution de l'amincissement des régions reliées aux OL dans la diminution de la densité, de l'amplitude et de la pente des OL chez les personnes plus âgées. Des analyses de médiation seront utilisées afin de pouvoir modéliser dans quelle(s) région(s) les changements neuroanatomiques liés à l'âge seraient les plus susceptibles

d'expliquer les effets de l'âge sur les OL. Cette analyse permettra de tester, de manière statistique, si l'amincissement cortical d'une ou de plusieurs régions cérébrales liées aux OL est en mesure d'expliquer les modifications des caractéristiques des OL chez les personnes âgées.

### **Hypothèses**

Notre faisons d'abord l'hypothèse que nous allons observer, indépendamment de l'âge, une relation entre la densité, l'amplitude et la pente des OL mesurées au cours d'une nuit normale et l'épaisseur corticale. De plus, les propriétés des OL devraient être en mesure de prédire particulièrement bien l'épaisseur corticale du cortex frontal et des régions du RMPD (telles que l'insula, le cortex cingulaire), étant donné que les OL y sont générées et propagées préférentiellement. En second lieu, nous faisons aussi l'hypothèse que les effets de l'âge sur la densité, l'amplitude et la pente des OL seront explicables par l'amincissement des régions liées aux OL situées le cortex frontal, étant donné que l'épaisseur corticale de cette région est particulièrement vulnérable aux effets du vieillissement et que les propriétés des OL y changent également de manière prépondérante dès l'âge moyen.

## **Chapitre 3 – Expérimentation**

# **Cortical thinning explains changes in sleep slow waves during adulthood**

Dubé J.<sup>1,2,3</sup>, Lafortune M.<sup>2</sup> Bedetti, C.<sup>2,3</sup>, Bouchard, M.<sup>1,2,3</sup>, Gagnon, J.-  
F.<sup>2,4</sup>, Doyon, J.<sup>1,3</sup>, Evans, A.<sup>5</sup>, Lina, J.M.<sup>6,7</sup>, Carrier, J.<sup>1,2,3</sup>

Journal of Neuroscience

1. Department of Psychology, Université de Montréal, Canada, H2V 2S9
2. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Canada, H4J 1C5
3. Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada, H3W 1W4
4. Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Canada, H2L 2C4
5. Montreal Neurological Institute, McGill University, Canada, H3A 2B4
6. Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure, Montréal, Canada, H3C 1K3
7. Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal, Canada, H3C 1K3

Corresponding author : Julie Carrier, Ph.D

Center for Advanced Research in Sleep Medicine

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400 Gouin West blvd.

Montreal, Québec, H4J 1C5, Canada

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

52 pages, 4 figures, 8 tables

Abstract : 227 words - Introduction : 497 words - Discussion : 1500 words

## **Abstract**

Sleep slow waves (SW) change considerably throughout normal aging. In humans, SW are generated and propagate on a backbone of highly interconnected cortical regions that form most of the default-mode network such as the temporal lobe, the cingulate cortices, the superior and medial parietal lobe, and the medial frontal lobe. Regions in this network undergo cortical thinning and breakdown in structural and functional connectivity over the course of normal aging. In this study, we investigated how changes in cortical thickness (CT), a measure of gray matter integrity, are involved in modifications of sleep SW during adulthood. Thirty young (mean=23.49yo;SD=2,79) and 33 older (M=60.35yo;SD=5,71) healthy subjects underwent a nocturnal polysomnography and T1 magnetic-resonance imaging. When controlling for the effects of age, higher SW density (nb/min of NREM sleep) was associated with higher CT in right frontal, infero-parietal, superior temporal, and infero-parietal gyri, while higher SW amplitude was associated with higher CT in the right middle frontal gyri (MFG), the posterior superior parietal lobule (SPL), and the cuneus. Mediation analyses demonstrated that thinning of middle frontal and infero-temporal gyri explained age-related reduction in SW density, whereas global thinning of a network including the MFG, SPL, and cuneus explained the decline of SW amplitude in aging. Altogether, our results suggest that microstructural degradation of cortical regions involved in SW generation and propagation contributes critically to age-related changes in SW oscillations.

## Introduction

Sleep slow waves (SW;  $<4$  Hz,  $>75\mu\text{V}$ ) on the electroencephalogram (EEG) are a hallmark feature of non-rapid eye movement sleep. These waves reflect a synchronized slow oscillation in cortical neurons between a depolarization (active) state and a hyperpolarization (silent) state (Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993). As neurons go through synaptic activity during waking, the opportunity for neural silence in the silent state is hypothesized to allow for the cell's rest, promoting prophylactic maintenance at the cellular level and functional restoration at the network level (Vyazovskiy & Harris, 2013). It is also suggested that such homeostatic response remodels neural networks and restores the brain's capacity for plasticity (Tononi & Cirelli, 2014).

Animal studies have shown that the cellular states underlying SW are initially locally generated before spreading to neocortical networks (Chauvette, Volgushev, & Timofeev, 2010). More specifically, whereas the silent state takes place near-instantaneously in most neurons, the active state tends to first occur in specific neurons and then propagate (Volgushev, Chauvette, Mukovski, & Timofeev, 2006). A similar pattern takes place on EEG recordings. Each EEG SW originates from a definite location, usually in anterior regions, and then sweeps posterior areas as a traveling wave (Massimini, Huber, Ferrarelli, Hill, & Tononi, 2004). Depth electrodes recordings showed that active states preferentially start in frontal regions before spreading to the hippocampus (Nir et al., 2011). Conversely, EEG source analysis indicated that neural activity underlying SW tends to originate around the anterior cingulate cortex and the insula before spreading through the richly connected anterior regions (middle frontal,

anterior cingulate) and highly connected posterior cerebral regions (precuneus, posterior cingulate) in the default mode network (DMN) (Murphy et al., 2009). Similarly, hemodynamic responses to SW have been reported in the DMN (Dang Vu et al., 2008).

During adulthood, SW density, amplitude, and slope go through age-related modifications over the brain's frontal regions, suggesting impairments in SW generation and propagation (Carrier et al., 2011). Neuroimaging studies have also shown consistent cortical thinning throughout adulthood in the frontal lobe and in the DMN (Fjell et al., 2009). Nonpathological age-related cortical thinning is thought to reflect rarefaction of dendritic arbors, spines, and synapses, as well as cortical myelin loss (Morrison & Baxter, 2012; Paus, Keshavan, & Giedd, 2008). As the rhythmic activity underlying SW is generated in the cortex (Chauvette et al., 2010; Wester & Contreras, 2012), such age-related changes could impact SW characteristics.

Accordingly, neuroimaging studies in young subjects showed that higher SW density and amplitude reflect greater gray matter volume (voxel-based morphometry) in frontotemporal cortices and the hypothalamus (Saletin, van der Helm, & Walker, 2013). Moreover, the slow-wave activity (SWA) decrease in adolescence occurs in parallels with thinning of frontoparietotemporal areas (Buchmann, Ringli, et al., 2011b). However, the role of cortical thinning in SW alterations during adulthood remains unclear.

In the present work, we evaluated how cortical thinning was implicated in age-related changes in SW characteristics. We show that the thinning of regions involved in SW generation and propagation explains changes in SW density and amplitude during adulthood.

## **Materials and Methods**

### *Participants*

Sixty-three healthy participants divided into two age groups—30 young (16 men; 20–30 years; mean=23.49yo; SD=2,79) and 33 older (15 men, mean=60.35yo; SD=5,71) adults—participated in this study. A homemade questionnaire and a semi-structured interview were used to exclude potential subjects who smoked, used medication known to affect the sleep-wake cycle or the central nervous system, complained about their sleep-wake cycle or cognition, and/or reported habitual sleep duration of less than 7 hours or more than 9 hours. Subjects were also excluded if they had any history of neurological or psychiatric disorders. Potential subjects with a score of >13 on the Beck Depression Inventory were also excluded (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Moreover, participants underwent a neuropsychological assessment to exclude any cognitive impairment or dementia diagnostic (American Psychiatric Association, 2000). Prior to the polysomnographic (PSG) night used for analyses, participants underwent an adaptation and screening full-night PSG, including recordings from a nasal/oral thermistor and legs electromyogram to screen for sleep disturbances. The presence of sleep apneas and hypopneas (index per hour >10) and periodic leg movements (index per hour >10) resulted in the exclusion of the participant. Premenopausal women using hormonal contraceptives or receiving hormonal replacement therapy were also excluded. We ensured that premenopausal women reported regular menstrual cycles (25–32 days) during the year preceding the study and had no vasomotor complaints (i.e., hot flashes, night sweats). All procedures were approved by the ethics committee of l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and of the



Unité de NeuroImagerie Fonctionnelle in Montreal, Canada. Subjects signed an informed consent form and received monetary compensation.

### *Procedures*

*Sleep EEG.* Subjects underwent nocturnal PSG at habitual bedtimes based on subjective reporting. Subjects had to follow a regular sleep-wake cycle based on their habitual wake times and bedtimes ( $\pm 30$  min). Twenty EEG electrodes (international 10–20 system; all referenced to linked earlobes), left and right electrooculogram, and submental electromyogram were recorded using a Grass Model 15A54 amplifier system (Grass Technologies, West Warwick, RI, USA; EEG: gain 10,000; bandpass 0.3–100 Hz; -6 dB). Signals were digitalized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, Quebec, Canada). Sleep stages were visually scored in 30-second epochs on a computer screen (Harmonie, Stellate Systems) according to standard criteria (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Sleep stage variables were computed from sleep onset to last awakening. Sleep efficiency was defined as (number of minutes spent asleep/total number of minutes from sleep onset to last awakening) X 100. Artefacts were detected automatically and rejected from analysis (Brunner et al., 1996). Further artefacts were eliminated by visual inspection.

*Detection of sleep slow waves.* SWs were automatically detected on artefact-free NREM in both left and right frontal parasagittal scalp derivations (F3 and F4). We focused our analysis on these derivations because the frontal predominance of age-related effects on sleep oscillations have already been replicated in many studies (Carrier et al., 2011; Lafortune et al., 2012; Landolt & Borbély, 2001; Martin et al., 2013;

Münch et al., 2004; Robillard et al., 2010) . Data were initially filtered between 0.3 and 4.0 Hz using a bandpass filter (-3 dB at 0.3 and 4.0 Hz; -23 dB at 0.1 and 4.2 Hz). SW were detected on artifact-free NREM sleep using published criteria: (1) negative peak  $< -40 \mu\text{V}$ , (2) peak-to-peak amplitude  $> 75 \mu\text{V}$ , (3) duration of negative deflection  $> 125 \text{ ms}$  and  $< 1500 \text{ ms}$ , and (4) duration of positive deflection  $< 1000 \text{ ms}$  (Dang Vu et al., 2008). SW density was defined as the number of SWs per minute of N2–N3 sleep stages. For each SW, amplitude (difference in voltage between negative and positive peaks of unfiltered signal expressed in  $\mu\text{V}$ ) and slope between the positive and the negative peaks ( $\mu\text{V/s}$ ) were derived. Characteristics of SWs were averaged over all-night N2–N3 sleep and at F3 and F4.

*Magnetic resonance imaging (MRI).* All subjects were MRI scanned to get an anatomical T1-weighted sequence on a Siemens Trio 3 Tesla scanner at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) in Montreal. We used an MP-RAGE sequence with TE of 2.91 ms, 9 degree flip angle, TR of 2300 ms, 240 mm field-of-view, 1x1mm pixel spacing, and a matrix size of 256x240.

*Cortical thickness analyses.* We investigated surface-based cortical thickness (CT), a measure providing information about the number of synapses per column as well as glial support and dendritic connections (Paus et al., 2008; Schüz & Palm, 1989). This surface-based metric is derived from MRI images using the automated CIVET pipeline, which applies the Constrained Laplacian Anatomic Segmentation using the Proximity (CLASP) algorithm (Ad-Dab'bagh, Lyttelton, & Muehlboeck, 2006; Kim et al., 2005). This pipeline consists of multiple independent programs that are tied together through an intricate set of dependencies. In brief, this software package performs a stereotaxic

registration of the MRI volumes to the International Consortium for Brain Mapping (ICBM) non-linear 6<sup>th</sup> generation target (Grabner et al., 2006), using a twelve parameter linear transformation (Collins, Peters, & Evans, 1994) and intensity correction for signal intensity nonuniformity (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998), while also classifying tissue into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (Tohka, Zijdenbos, & Evans, 2004). Finally, white and gray matter surfaces, as well as the surfaces in-between (midsurface), consisting of 41,962 vertices each, are created for both hemispheres separately by means of deformable spherical mesh models (MacDonald, Kabani, Avis, & Evans, 2000). This gives a reliable metric (in mm) of surface CT, defined as the distance between gray and white matter surface in the native space. To perform group analyses, anatomical brain MRI images were spatially normalized into the Montreal Neurological Institute standard template (MNI, McGill University, Montreal QC, Canada).

*Analysis pipeline.* This study examined whether age-related local variations in CT explained alterations of SW characteristics during adulthood. Figure 1 illustrates the mediation model used to address this question. We hypothesized that age exerts its effect on SW characteristics (path c) by an initial effect on CT in regions (path a) that are associated with NREM sleep oscillations when the effects of age are controlled for (path b). We used the Preacher & Hayes framework to test for simple mediation (one CT region as the mediator) and parallel mediation models (CT in several regions as mediators in competition) (Hayes, 2013). This analysis decomposes the *total* effect of age on SW characteristics (path c) into *direct* (path c') and *indirect* effects through specific mediators (indirect effect=  $ab$ ; therefore  $c=c'+ab$ ). A significant indirect effect indicates mediation—i.e., a significant proportion of the age-related effect on SW

characteristic is carried through thinning (or thickening) of a specific region. However, in these models it is still possible for age to impact SW characteristics independently of CT through distinct mechanisms (path  $c' = \text{direct effect}$ ). Statistical analyses were performed in five-steps (see below) for each SW characteristic (density, amplitude, and slope). Mediation analyses were performed with the PROCESS toolbox (v.2.11) under SPSS (IBM SPSS Statistics for Mac, Version 20).

- Insert figure 1 about here –

#### 1. Total effect of age on sleep and SW (path c only).

Preliminary tests of normality revealed that SW variables were not normally distributed in each group ( $p < 0.05$ ; Shapiro-Wilk). Data were successfully log-normalized ( $p > 0.05$  on Shapiro-Wilk). Effects of age on log-normalized SW density, slope, and amplitude were assessed with t-tests. For the purpose of subsequent mediation analyses, we also report unstandardized regression coefficients for SW characteristics (density, amplitude, and slope) as total effect of age on SW (path c).

#### 2. Relationship between CT and SW when controlling for the effects of age (path b only).

Statistical models predicting CT were constructed using SurfStat (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>) on Matlab 2011a for Mac. In the first stage, models included fixed factors related to the SW characteristic of interest in each analysis (density, amplitude, or slope), but also age group, sex, and intracranial volume. A

preliminary analysis also included an interaction term between age group and SW characteristics to ensure that the relation between SW and CT did not significantly differ between younger and older adults. We used an uncorrected threshold of  $F_{(1,57)} = 12.04$  ( $p < 0.001_{\text{uncorrected}}$ ) to identify clusters of vertices (minimal contiguous vertices: 30) where we could find an interaction between age and SW characteristics. Since no significant interactions between SW characteristics and age group were found, we dropped the interaction term from subsequent models. Thus, the final 3 models included fixed factors related to the SW characteristic of interest (density, amplitude, or slope) as well as age group, intracranial volume (ICV), and sex as covariables. We used a threshold of  $T_{(58)} = 3.24$  ( $p < 0.001_{\text{uncorrected}}$ ) to test the main effects of SWs. Results were corrected for multiple comparisons ( $p < 0.05_{\text{whole-brain}}$ ) using random-field theory (RFT) (Worsley, Taylor, Tomaiuolo, & Lerch, 2004).

### 3. Effects of age on regions linked to SWs (path a only).

Conjunction analyses were performed to identify regions that were jointly related to both SW characteristics and age. This analysis in 2-stage allowed for the isolation of CT regions that not only presented significant age-related thinning but were also significantly associated with SW characteristics when controlling for age. To do this, we first computed an independent age effect map on CT (ICV and sex included as co-variables; minimal  $T_{(59)} = 3.23$ ,  $p < 0.001_{\text{uncorrected}}$ ) and corrected results at  $p < 0.05$  with RFT. Secondly, we isolated intersecting CT clusters between this last contrast and the results at  $p < 0.05$ -corrected related to SW characteristics of interest (see step 2 above). Assuming independence of these analyses, regions in conjunction were identified with a minimal threshold on the p-value of  $0.001 \times 0.001 = 0.000001$ .

#### 4. Simple mediation modelling (test of indirect effects; path a\*path b).

To quantify how changes in each CT cluster identified in step 3 (conjunction analysis) were involved in age-related changes in SWs, we performed simple mediation analyses. For each cluster, we first calculated mean CT corrected for ICV. Then, we entered mean CT in each cluster independently as a mediator in several *simple mediation models* explaining age-related effects on SW characteristics by changes in CT. Indirect effects were considered significant ( $p < 0.05$ ) when the 95% confidence interval (95%CI) of the bootstrapped coefficient (5000 bootstrap iterations) did not include zero. We also computed mediation effect-sizes ( $K^2$ ) for each region.

#### 5. Integrative modeling.

As a mean to evaluate which CT clusters identified in step 3 explained age-related changes in SW characteristics when controlling for the other CT clusters, we performed a parallel mediation analysis for each SWs characteristics (Hayes, 2013). This analysis computed the significance of indirect effects associated with each region-of-interest while they were in competition as mediators within the same model. We also computed significance of contrasts between significant indirect effects.

### **Results**

#### ***Step 1. Total effect of age on sleep and SW (path c only).***

Age differences in global PSG variables are described in Table I. Older subjects had lower SW density ( $\beta = -0.34$ ,  $p < 0.001$ ), amplitude ( $\beta = -0.08$ ,  $p < 0.001$ ), and slope ( $\beta = -0.14$ ,  $p < 0.001$ ) (see Table II). These unstandardized betas were entered in subsequent mediation modelling analyses.

**INSERT TABLE I here**

**INSERT TABLE II here**

**Step 2. Relationship between CT and SW when controlling for the effects of age (path b only).**

Higher SW density was significantly associated with higher CT in a large cluster within the right superior temporal gyrus (R.STG). Moreover, higher SW density was also significantly associated with higher CT in three more restrained clusters located in the right inferior parietal lobule (R.IFP) as well as the middle frontal (R. MFG) and middle temporal gyri (Figure 2A and table 2A). The large cluster defined as the R.STG included regions from the primary auditory cortex (BA41), the superior temporal lobule (BA22), the transverse gyrus (BA41), and the insula (BA13). There was no negative significant relationship between CT and SW density.

Higher SW amplitude was associated with higher CT in a large cluster in the right superior parietal lobule (R.SPL). Moreover, higher SW amplitude was associated with a more delimited region in the right middle frontal gyri (R.MFG; BA6) and two regions of the left occipital lobe, namely the left cuneus (BA19) and lingual gyri (see Figure 2B and table 2B). The large cluster defined as the right superior parietal lobe included boundary of the precuneus (BA7), the R.SPL (BA7), the inferior parietal lobule (BA7), and the intraparietal sulcus (BA7). There was no negative significant relationship between CT and SW amplitude.

SW slope was not associated with cortical thickness in any clusters in either positive or negative contrasts ( $> 30$  vertices,  $p < 0.05$  corrected). Therefore, we did not further investigate the role of cortical thinning in age-related reduction of SW slope.



**INSERT TABLE III HERE**

**INSERT FIGURE II HERE**

### **Step 3. Effects of age on regions linked to SW (path a only).**

Conjunction analysis was performed to isolate cortical regions associated with SW characteristics (while controlling for age; path b) and also linked to age (path a).

Most regions that were related to SW density (when controlling for age) also showed significant age-related thinning (see Figure 3). All vertices in the R.STG, MFG, and IPG clusters showed age-related differences between young and older adults (see table IV). However, twenty vertices (out of 89) in the superior boundary of the right middle temporal gyrus cluster did not present age-related thinning in older subjects: those that survived were mainly located in the inferotemporal (ITG) and middle temporal gyri.

**INSERT FIGURE 3 HERE**

All vertices associated with SW amplitude located in the right SPL and MFG showed age-related thinning in older adults (figure 4). However, only a portion of the cuneus cluster was affected by age (71 out 289 vertices showed significant age-related effects), and no vertices in the lingual cluster showed age-related thinning.

**INSERT FIGURE 4 HERE**

**INSERT TABLE IV HERE**

**Step 4. Simple Mediation (test of indirect effects; path  $a$  \* path  $b$ ).**

For mediation to occur, we must demonstrate that including the mediator (CT in specific areas associated with SW density or amplitude) does attenuate the effect of age in a model in which age predicts SW density or SW amplitude (significant indirect effect).

Independent tests of indirect effects (one mediator by analysis) are depicted in Table V for SW density and in Table VI for SW amplitude. In these tables, path  $c$  represents the initial total effect of age on each SW characteristic when CT is not included in the model. Changes in explained variance when adding CT to age in models predicting SW density (path  $c$ ) is also reported. Parameters estimates of path  $a$  represent size and significance of age effects on CT. Path  $b$  represents the relationship between CT and SW characteristics when the effects of age are controlled for. Path  $c'$  represents the residual effects of age group on SW characteristics when cortical thickness is included in the model. The last column reflects the significance of indirect effects of age through cortical thickness and their associated effect size (the ratio of the obtained indirect effect to the maximum possible indirect effect) (Preacher & Kelley, 2011).

**INSERT TABLES V and VI here**

While age group initially explained 32% of variance in SW density, adding CT regions in the models resulted in a increase of the amount of explained variance in SW density by 14 and 23%. Also, while age group alone initially explained 46% of variance in SW amplitude, the level of explained variance increased between 9 and 11% when adding CT measures to the models (depending on the region). Inspection of simple mediation models showed that thinning in each region consistently and significantly attenuated the effect of age (direct/total effect) on SW density and amplitude (see Tables V and VI; indirect effects column). For SW density, indirect effects were significant in every region but were strongest in the right MFG ( $K^2 = 0.35$ ) and STG ( $K^2 = 0.32$ ) and moderate in the ITG ( $K^2 = 0.22$ ) and IPL ( $K^2 = 0.23$ ). Most importantly, after accounting for CT in the MFG or STG, there was no residual direct effect of age on SW density ( $p=0.22$ ; path c'). For SW amplitude, indirect effects of age were significant in all regions but were strongest in the MFG ( $K^2= 0.29$ ) and SPL ( $K^2 = 0.27$ ) and moderate in the left cuneus ( $K^2 = 0.18$ ). After accounting for CT in all of these regions, there was still a residual direct effect (path c') of age on SW amplitude ( $p<0.05$ ).

### **Step 5. Integrative modeling.**

*SW Density*. Simultaneously entering CT of the right MFG, STG, ITG, and IPL, as well as age, in a model predicting SW density increased explained variance by 33% compared with the initial model (path c) on SW density (see model 2 vs model 1 in table VII). As previous analysis showed that the increase in variance in individual models was between 14 and 23%, this result indicates that there seemed to be some additive properties between regions that helped to predict SW density. In this second integrative model, there were independent and specific indirect effects of age through changes in cortical thickness in the right inferotemporal and middle frontal gyri (model 2 in table VII) but not in the other two cortical areas. Contrast between these two indirect effects was not significant ( $b = 0.03$ , 95%CI:  $[-.13 .21]$ ), meaning that age-related changes in SW density seem to involve similar thinning in these two regions. Importantly, aging did not present any residual direct effect on SW density in this model.

*SW Amplitude.* Here, we examined the roles of thinning in the right MFG, SPL, and left cuneus in the decline of frontal SW amplitude. Entering simultaneously above-mentioned regions of interest (in significant conjunction), in addition to age, to a model predicting SW amplitude increased explained variance by 13% when compared with the initial model containing only the total effects of age (path c) (model 2 vs model 1 in table VII). Computation of indirect effects showed that inclusion of CT in all regions to the model explained a significant part of the age-related decrease of SW amplitude. However, there was still a significant residual direct effect of age on SW amplitude. Also, no region presented significant specific indirect effects, indicating that focal thinning of one of those regions could not explain the age-related decrease of SW amplitude.

As the sizes of simple mediation effects were stronger in the parietal and frontal lobes compared with the occipital lobe (see step 4), we constructed a parallel mediation model specifically focused on the SPL and MFG—two regions that are part of the DMN and involved in the propagation of SW, in contrast to the occipital lobe (Murphy et al., 2009; Raichle & Snyder, 2007). Removal of the cuneus did not affect the model predictive value of SW amplitude (see model 2 vs model 3 in table VIII). However, removal of the cuneus changed the significance of the mediators in the parallel mediation model. In this new model (model 3), focal thinning in the SPL explained age effects on SW amplitude. There was still evidence for a residual age-related decrease of SW amplitude independent from changes in CT. Overall, these results show that large-scale thinning in a network of functionally related regions underlies age-related changes

in SW amplitude. However, focusing on regions involved in the propagation of SWs highlights the particular importance of the integrity of the SPL in that network.

**INSERT TABLE VII and VIII here**



## **Discussion**

This study provides insights into the mechanisms underlying changes in slow waves (SW) across adulthood. We show that cortical thinning in regions involved in the generation and propagation of SW explains the decrease of SW density and amplitude in older adults.

### ***Slow wave characteristics are associated with cortical thickness***

Previous studies in 36 adolescents showed that, while correcting for age, slow-wave activity (SWA) was associated with cortical thickness (CT) in frontal, temporal, and parietal regions (Buchmann, Ringli, et al., 2011b). However, these associations were not replicated in 20 adults, leading authors to hypothesize that the association between CT and SWA could be epiphenomenal of microscopic changes in neurophil during adolescence (Buchmann, Kurth, et al., 2011a). As we found that the relation between SW characteristics and CT did not change between age group, SWs indeed seem to be linked to CT in adulthood. Differences in sample size could have affected statistical power in previous studies.

When controlling for the effects of age, SW density and SW amplitude were associated with CT in frontal and parietal cortices. Furthermore, SW density was also associated with CT in temporal regions, whereas amplitude was associated with CT in parieto-occipital areas. Such results ascertain that SW characteristics are sensitive markers of brain structure. Indeed, a previous study in young subjects observed associations between SW and gray matter in the hypothalamus, basal forebrain, medial prefrontal, and cingulate cortices (Saletin et al., 2013). While gray matter volume as

measured with VBM reflects CT, the latter is more biologically explicit (providing information about synaptic density, dendritic connections, and glial cells) and shows specific vulnerability to age-related processes, paralleling underlying changes in synaptic microstructure (Lemaitre et al., 2012) . Our findings regarding a relation between SW density and CT in STG, IFP, and MFG are in line with EEG studies showing that SWs originate around the insula before involving temporal, parietal, and frontal regions (Murphy et al., 2009). Inter-individual differences in synaptic microstructure of this pathway, which is involved in SW production and propagation, could govern uninterrupted generation of SW on the EEG. The surface-EEG study also showed that SW originating from temporal regions increase in amplitude as they propagate toward central and frontal regions (Menicucci et al., 2009). Our findings of a relation between SW amplitude and CT in the SPL and the MFG suggest that cortical integrity drives the amplitude build-up as SW travel between parietal and frontal regions.

An unexpected result is the strong relation between SW amplitude and CT in the occipital lobe. To our knowledge, no functional studies have reported any relation between SW and the occipital lobe (Dang Vu, 2012). However, previous structural neuroimaging studies reported (uncorrected) associations between SW amplitude and density with gray matter (VBM) in occipital gyri (Saletin et al., 2013). Interestingly, maximal SWA is observed over the occipital lobe in infancy (Kurth et al., 2010). While occipital SWA is maximal around 5 years old, the thickness of the lobe reaches its peak at the same time, in parallel with the maturation of visual function (Shaw et al., 2008; Teller, 1981). As the developing visual cortex goes through a critical period in infancy, maturational changes are prone to last a lifetime due to a stabilizing molecular

environment. The “trait-like” nature of SW in adulthood might reflect previous enduring maturational changes that occurred in the visual cortex. However, since the occipital lobes seem to be spared by aging (Fjell et al., 2009), changes in SW across adulthood could be triggered by changes in other cerebral areas.

### ***Regional cortical thinning explains age-related changes in SW characteristics***

We observed a decrease in frontal SW slope, amplitude, and density in older adults in agreement with previous studies (Carrier et al., 2011). Here, we found that cortical thinning was involved in an age-related decrease of SW amplitude and density, but not in the decrease of SW slope. As higher SW slope is associated with synchronous recruitment of cortical neurons, the decrease of SW slope in normal aging is hypothesized to represent less synchronous neuronal entry into active and silent state (Riedner et al., 2007). Steepness of slope has been found to be associated with white matter (WM) axial diffusivity in the temporal lobe and in frontal regions of young adults (Piantoni et al., 2013). Moreover, WM in frontotemporal regions is particularly sensitive to age-related variations (Salat et al., 2009). Therefore, changes in WM could presumably compromise synchronous recruitment of neurons during the slow oscillation and drive a decrease in SW slope in older subjects.

We found that the reduction of SW density was accounted for by age-related changes in temporal and MFG. Previous studies revealed that initiation of the active state during the slow oscillation was dependent upon summation of excitatory post-synaptic potentials (PSP) at the dendrites (Chauvette et al., 2010). Age-related synaptic changes comprise a decrease in the frequency of excitatory PSP in aged rats and

monkeys (Luebke, Chang, Moore, & Rosene, 2004; Wong et al., 2006). As the switch between silent and active states during the slow oscillation is dependent upon a balance between excitatory and inhibitory currents, a reduction of excitation during aging could compromise the onset of the active state (Haider, Duque, Hasenstaub, & McCormick, 2006). An alternative hypothesis would be that age-related changes in SW density reflect a difficulty to synchronously silence the neocortical network, dependent onto inhibitory interneurons (Chen, Chauvette, Skorheim, Timofeev, & Bazhenov, 2012). However, as aging has been associated with preserved inhibitory function (Luebke et al., 2004; Wong et al., 2006) and increased duration of the SW negative phase duration (Carrier et al., 2011; Lafortune et al., 2012), this scenario seems less plausible. Cortical thinning in temporal and frontal circuits could more presumably disrupt the build-up of excitatory potentials that lead to the onset of the active state.

Studies have shown that CT and SW were associated to synaptic plasticity and learning ability. Indeed, SW are homeostatically regulated by wake-related learning and synaptic potentiation experiences (Tononi & Cirelli, 2014). Reduced synaptic plasticity was linked with accelerated age-related cortical thinning in middle/ITG and also with decreased verbal learning (Liu et al., 2011; 2013). Accordingly, synaptic changes and reduction of plasticity in frontotemporal circuits have been proposed as factors driving the age-related cognitive decline (Morrison & Baxter, 2012). Cortical thinning in frontotemporal regions might reflect decreased quality of waking experiences (i.e. plasticity, learning), which could trigger a decrease in SW generation.

SW also seems to facilitate learning. For example, inducing SW with transcranial magnetic stimulation improves overnight verbal memory consolidation (Marshall,

Helgadóttir, Mölle, & Born, 2006). It is hypothesized that SWs promote memory consolidation by allowing the transfer of memory representations from the hippocampus to the neocortex (Diekelmann & Born, 2010). Previously, atrophy of the medial prefrontal cortex was shown to explain age-related decreases in SWA, explaining age-related decreases in overnight memory consolidation (Mander et al., 2013). An alternative explanation would be that cortical thinning would compromise the generation of SW, contributing to age-related verbal decline. The directionality of the relation between cortical thinning, SW, and learning should be assessed in future studies.

We found that thinning in the network consisting of the SPL, MFG, and cuneus explained age-related decreases of SW amplitude. Changes in amplitude seemed to specifically involve thinning of the SPL in that network. The SPL belongs to the multimodal association cortices, with strong intra-regional links and numerous connections to various unimodal and sensory regions, serving as one of the brain's "hubs" and facilitating long-range communication, notably with the frontal lobes and the DMN (van den Heuvel, Kahn, Goni, & Sporns, 2012). Other regions endowed with these "hubs" properties comprise the frontal cortex, the insula, and the anterior/posterior cingulate (van den Heuvel & Sporns, 2011). Remarkably, SWs appear to travel preferentially along these richly connected regions, which are part of the DMN (Murphy et al., 2009). Also, it has been suggested that SW amplitude grows progressively as SW spread in that network (Menicucci et al., 2009). Functional and structural neuroimaging studies have shown that there is an age-related uncoupling between the DMN and the cingulate, where SW tend to originate (Yang et al., 2014). As SW amplitude reflects greater gray matter volume in the cingulate (Saletin et al., 2013) and the number of

neurons synchronously entering active state (Nir et al., 2011), thinning in the DMN hubs could disrupt SW propagation, resulting in decreased build-up of SW amplitude in older subjects. Future studies will need to assess SW propagation in aging.

Our study further supports the close relationship between cortical structure and sleep SW. By linking age to focal cortical thinning and linking that thinning to functional consequences on the EEG, our results shows that changes in gray matter throughout adulthood constitute a mechanism by which age impacts SW oscillations. These changes in SW could cause predisposition to cognitive decline and underlie sleep fragmentation in aging. Future studies should detail the neuroanatomical substrate of age-related changes in SW generation and propagation both by using multimodal and network-based neuroimaging methods and by focusing on their relation with cognition.

## **Figures**

Figure 1

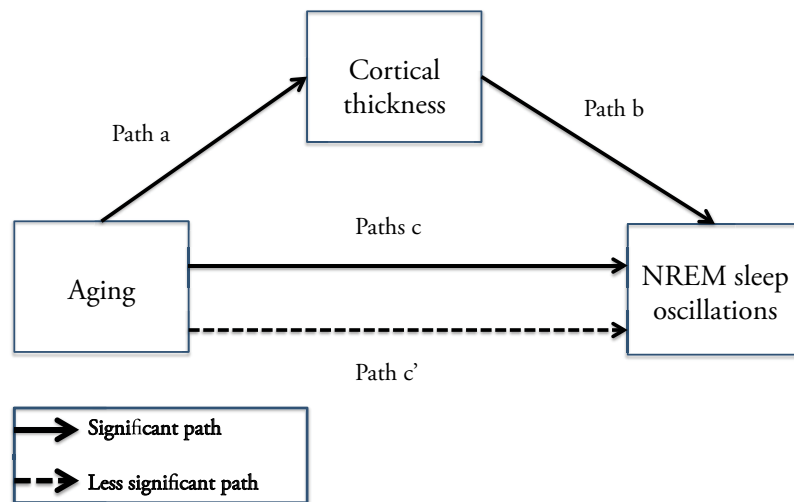


Figure 2

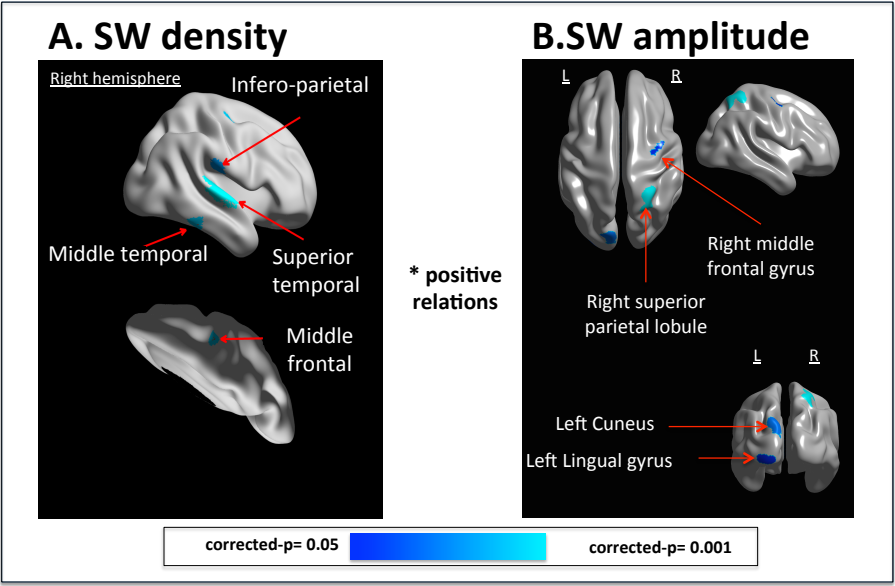




Figure 3

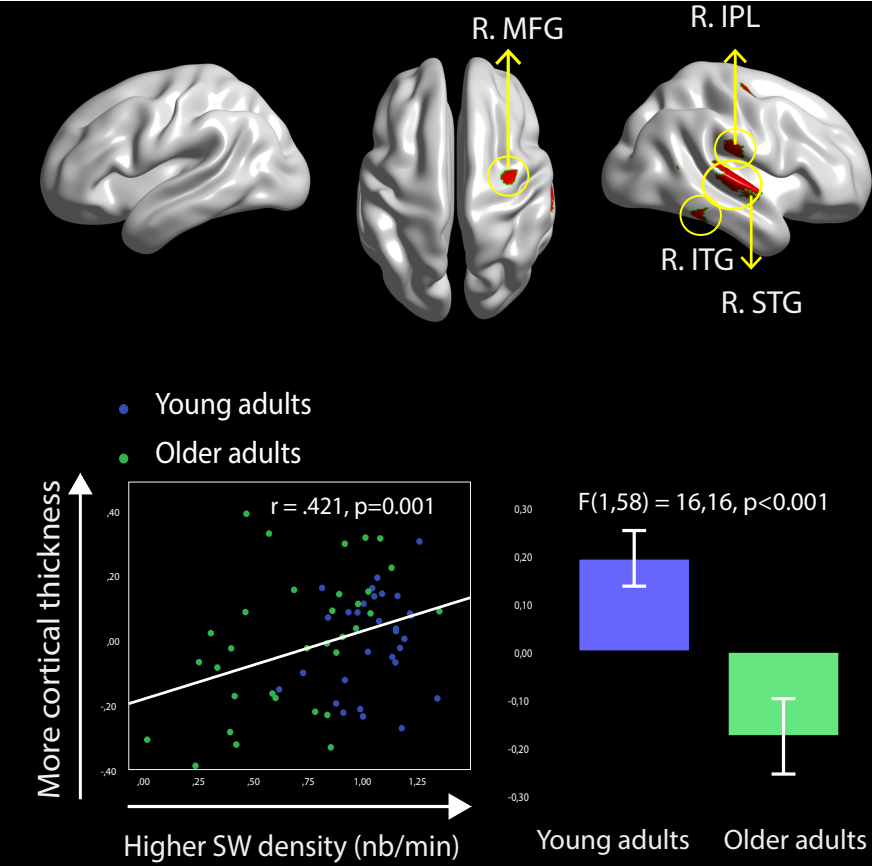
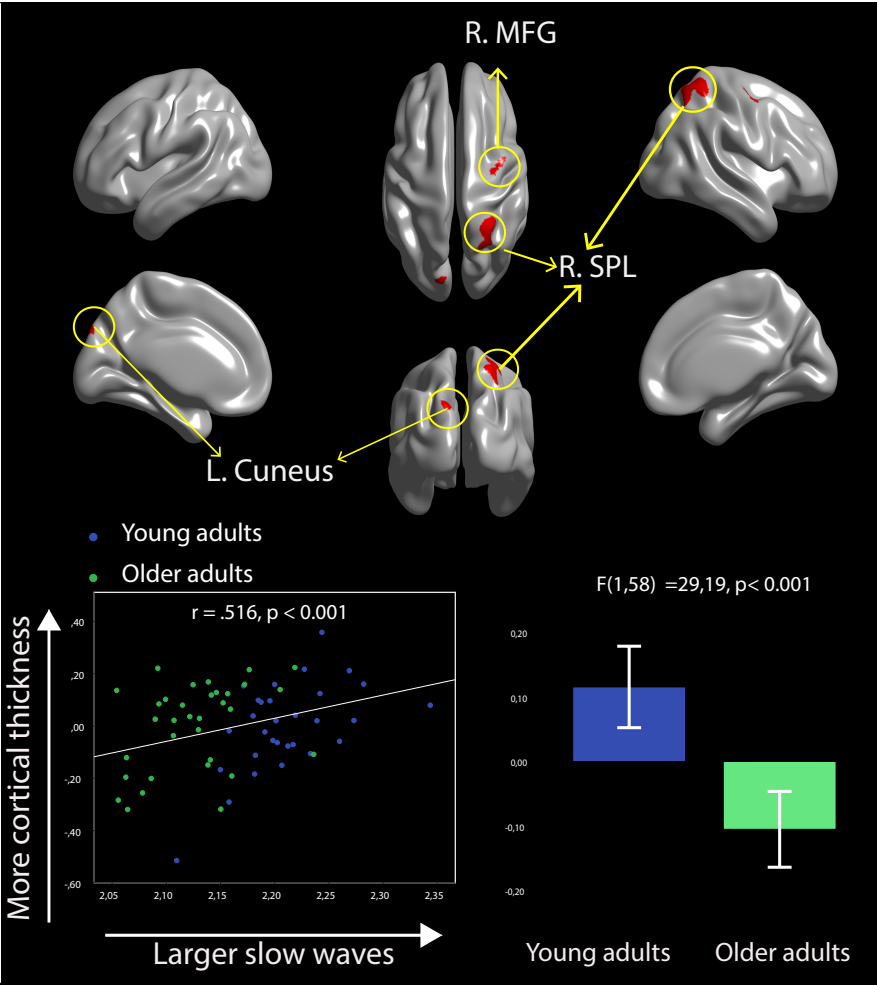


Figure 4



## **Tables**

**TABLE I. Polysomnographic (PSG) variables (mean [SD])**

	Young adults N=30	Older adults N=33	Age effect P-value
Sleep duration (min)	451,3 (6,6)	397,2 (8,7)	<0.001
Sleep efficiency (%)	93,11 (5,6)	83,9 (9,7)	<0.001
N1 (min)	33,78 (16,5)	42,72 (19,0)	0.05
N2 (min)	239,1 (34,0)	239,0 (38,1)	n.s
N3 (min)	84,6 (25,7)	40,2 (30,1)	<0.001
REM (min)	93,8 (26,3)	75,3 (24,5)	0.005
N3 (%)	18,8 (5,9)	10,1 (7,5)	<0.001

**TABLE II. SW variables (mean [SD])**

	<b>Young adults</b> <b>N=30</b>	<b>Older adults</b> <b>N=33</b>	<b>Age effect</b> <b>P-value</b>
SW density (nb/min)	11,41 (3,90)	6,23 (4,32)	< 0.001
SW amplitude ( $\mu$ V)	163,33 (18,03)	134,49 (14,60)	< 0.001
SW slope ( $\mu$ V/sec)	397,67 (62,78)	291,22 (58,05)	< 0.001

**TABLE III. Positive associations between SW characteristics and CT**

Region (BA)	Cluster size* (Vertices)	Cor. p-value*	Coordinates of peak (MNI space)
A. SW density and CT (positive correlations)			
Right superior temporal gyrus (BA41)	631	$p < 0.001$	[60 -19 0]
Right middle frontal gyrus (BA6)	68	$p = 0.008$	[35 -9 57]
Right middle temporal gyrus (BA21)	89	$p = 0.009$	[58 -37 -19]
Right infero-parietal lobule (BA40)	111	$p = 0.02$	[56 -20 22]
B. SW amplitude and CT (positive correlations)			
Right superior parietal lobe (BA7)	356	$p < 0.001$	[27 -48 65]
Left cuneus (BA19)	289	$p = 0.02$	[-7 -88 30]
Right middle frontal gyrus (BA6)	62	$p = 0.04$	[37 -6 55]
Left lingual gyrus (BA19)	139	$p = 0.04$	[-23 -97 -8]

**TABLE IV. Conjunction analysis: Effect of age and SW characteristics on CT**

Region (BA)	Cluster size (Vertices)	Coord. Of peak (MNI space)
A. SW density		
Right superior temporal gyrus (BA41)	631	[60 -19 0]
Right middle frontal gyrus (BA6)	68	[35 -9 57]
Right middle temporal gyrus (BA21)	59	[58 -37 -19]
Right infero-parietal lobule (BA40)	111	[56 -20 22]
B. SW amplitude		
Right superior parietal lobe (BA7)	356	[27 -48 65]
Left cuneus (BA19)	71	[-12 -88 33]
Right middle frontal gyrus (BA6)	62	[37 -6 55]

**TABLE V. Simple mediation results for SW density**

<i>Path c (total effect of age): <math>b = -.34</math>, <math>R^2 = .32</math>, <math>p &lt; 0.001</math></i>								
Region	Lat	BA	Size	Change in variance compared to path c ( $F\Delta_{(df)}$ , $\Delta R^2$ , $p$ )	Parameters estimates			Indirect effect ( $b$ , 95%CI, $K^2$ )
					<i>Path a</i>	<i>Path b</i>	<i>Path c'</i>	
STG	R	41/2	631	$F\Delta_{(1,60)} = 21.3$ , $\Delta R^2 = .18$ , $p < 0.001$	$b = -0.30$ , $p < 0.001$	$b = .68$ , $p = 0.001$	$b = -.13$ , $p = 0.06$	$b = -0.20$ [-0.32 -0.11] $K^2 = .32$
MFG	R	6	68	$F\Delta_{(1,60)} = 19.8$ , $\Delta R^2 = .17$ , $p < 0.001$	$b = -0.37$ , $p < 0.001$	$b = .65$ , $p < 0.001$	$b = -.10$ , $p = 0.22$	$b = -0.24$ [-0.40 -0.11] $K^2 = .35$
ITG	R	21/2	59	$F\Delta_{(1,60)} = 30.8$ , $\Delta R^2 = .23$ , $p < 0.001$	$b = -0.24$ , $p < 0.001$	$b = .69$ , $p < 0.001$	$b = .17$ , $p = 0.005$	$b = -0.16$ [-0.27 -0.08] $K^2 = .29$
IPL	R	40	111	$F\Delta_{(1,60)} = 15.9$ , $\Delta R^2 = .14$ , $p < 0.001$	$b = -0.21$ , $p < 0.001$	$b = .73$ , $p < 0.001$	$b = 0.19$ , $p = 0.008$	$b = -0.15$ [-0.25 -0.07] $K^2 = .25$

**TABLE VI. Simple mediation results for SW amplitude**

<i>Path c (total effect of age): <math>b = -.08</math>, <math>R^2 = .46</math>, <math>p &lt; 0.001</math></i>								
Region	Lat	BA	Size	Change in variance compared	Parameters estimates			Indirect effects
				to path c ( $F\Delta_{(df)}$ , $\Delta R^2$ , $p$ )	<i>Path a</i>	<i>Path b</i>	<i>Path c'</i>	( $b$ , 95%CI, $K^2$ )
SPL	R	7	356	$F\Delta_{(1,60)} = 15.6$ , $\Delta R^2 = .11$ , $p < 0.001$	$b = -0.22$ , $p < 0.001$	$b = .13$ , $p < 0.001$	$b = -0.06$ , $p < 0.001$	<b><math>b = -0.03</math> [-0.05 -0.01]</b> $K^2 = .25$
Cuneus	L	19	71	$F\Delta_{(1,60)} = 11.7$ , $\Delta R^2 = .09$ , $p = 0.001$	$b = -0.16$ , $p < 0.001$	$b = .11$ , $p = 0.001$	$b = -.07$ , $p < 0.001$	<b><math>b = -0.02</math> [-0.03 -0.01]</b> $K^2 = .17$
MFG	R	6	68	$F\Delta_{(1,60)} = 11.4$ , $\Delta R^2 = .09$ , $p = 0.001$	$b = -0.33$ , $p < 0.001$	$b = .11$ , $p = 0.001$	$b = -.05$ , $p = 0.003$	<b><math>b = -0.04</math> [-0.06 -0.02]</b> $K^2 = .28$



**TABLE VII. Parallel mediation results [SW density]**

Effects	Significance of effects $b_{(\text{total, direct or indirect effects})}$ , 95%CI, p	Change in variance between models $F\Delta_{(df)}$ , $\Delta R^2$ , p
Model 1 (Initial model)		$F\Delta_{(1,61)} = 28.06$ , $R\Delta^2 = .32$ , $p < 0.001$
Total effect of age on SW density (Path C)	$b = -0.34$ , $p < 0.001$	
Model 2 (Parallel mediation model)		$F\Delta_{(4,57)} = 13.53$ , $R\Delta^2 = .33$ , $p_{(\Delta F)} = 0.001$
Direct effect of age on SW density (path C')	$b = -0.001$ , $p = 0.99$	
Total indirect effect of age on SW density through changes in CT (path A x path B)	$b = -0.34$ , $[-.47 \text{ } -.22]$	
Specific indirect effects of age on SW density through:		
Changes in IFP (path A x path B)	$b = 0.01$ , $[-.07 \text{ } .10]$ , N.S	
Changes in ITG (path A x path B)	$b = -0.12$ , $[-.21 \text{ } -.05]$	
Changes in MFG (path A x path B)	$b = -0.13$ , $[-.28 \text{ } -.01]$	
Changes in STG (path A x path B)	$b = -0.10$ , $[-.23 \text{ } .01]$ , N.S	

**TABLE VIII. Parallel mediation results [SW amplitude]**

Effects	Significance of effects $b_{(\text{direct or indirect effects})}$ , 95% CI, p	Change in variance between models $F\Delta_{(\text{df})}$ , $\Delta R^2$ , p
Model 1 (Initial model)		$F\Delta_{(1,61)} = 52.34$ , $R\Delta^2 = .46$ , $p < 0.001$
Total effect of age on SW amplitude (Path C)	$b = -0.08$ , $[-.11 \text{ } -.06]$ , $p < 0.001$	
Model 2 (Parallel mediation model)		$F\Delta_{(4,57)} = 6.43$ , $R\Delta^2 = .13$ , $p_{(\Delta F)} = 0.001$
Direct effect of age on SW amplitude (path C')	$b = -0.05$ , $p = 0.002$	
Total indirect effect of age on SW amplitude through changes in CT (path A x path B)	$b = -0.04$ , $[-.06 \text{ } -.02]$	
<u>Specific indirect effects of age on SW amplitude through:</u>		
Changes in SPL (path A x path B)	$b = -0.01$ , $[-.04 \text{ } .01]$ , N.S.	
Changes in Cuneus (path A x path B)	$b = -0.01$ , $[-.03 \text{ } .01]$ , N.S.	
Changes in MFG (path A x path B)	$b = -0.02$ , $[-.04 \text{ } .01]$ , N.S.	
Model 3 (Parallel mediation model)		$F\Delta_{(1,58)} = 1.49$ , $R\Delta^2 = -.01$ , $p_{(\Delta F)} = 0.23$
Direct effect of age (path C')	$b = -0.05$ , $[-.08 \text{ } -.02]$ , $p = 0.002$	
Indirect effect through changes in CT (path A x path B)	$b = -0.04$ , $[-.06 \text{ } -.02]$	

---

Specific indirect effects through:

Changes in SPL (path A x path B)

b = -.02, [-.04 .01]

Changes in MFG (path A x path B)

b = -.02, [-.05 .01], N.S.

---

## References

- Ad-Dab'bagh, Y., Lyttelton, O., & Muehlboeck, J. S. (2006). The CIVET image-processing environment: a fully automated comprehensive pipeline for anatomical neuroimaging research. *11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM)*. Toronto: ... annual meeting of the ....
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56*, 893–897.
- Brunner, D. P., Vasko, R. C., Detka, C. S., Monahan, J. P., Reynolds, C. F., & Kupfer, D. J. (1996). Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *Journal of sleep research*, *5*, 155–164.
- Buchmann, A., Kurth, S., Ringli, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2011a). Anatomical markers of sleep slow wave activity derived from structural magnetic resonance images. *Journal of sleep research*, *20*, 506–513.
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2011b). EEG Sleep Slow-Wave Activity as a Mirror of Cortical Maturation. *Cerebral Cortex*, *21*, 607–615.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., et al. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, *33*, 758–766.
- Chauvette, S., Volgushev, M., & Timofeev, I. (2010). Origin of active states in local neocortical networks during slow sleep oscillation. *Cerebral Cortex*, *20*, 2660–2674.
- Chen, J.-Y., Chauvette, S., Skorheim, S., Timofeev, I., & Bazhenov, M. (2012). Interneuron-mediated inhibition synchronizes neuronal activity during slow oscillation. *The Journal of physiology*, *590*, 3987–4010.
- Collins, D. L., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automated 3D nonlinear deformation procedure for determination of gross morphometric variability in human brain. *Visualization in Biomedical Computing 1994*, *2359*, 180–190.
- Dang Vu, T. T. (2012). Neuronal Oscillations in Sleep: Insights from Functional Neuroimaging. *NeuroMolecular Medicine*, *14*, 154–167.
- Dang Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., et al. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*, 15160–15165.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*, 114–126.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., et al. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, *19*, 2001–2012.
- Grabner, G., Janke, A. L., Budge, M. M., Smith, D., Pruessner, J., & Collins, D. L. (2006). Symmetric

atlas and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 9, 58–66.

Haider, B., Duque, A., Hasenstaub, A. R., & McCormick, D. A. (2006). Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *Journal of Neuroscience*, 26, 4535–4545.

Hayes, A. F. (2013). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis*. Guilford Press.

Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. (American Academy of Sleep Medicine, Ed.).

Kim, J. S., Singh, V., Lee, J. K., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., et al. (2005). Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *Neuroimage*, 27, 210–221.

Kurth, S., Ringli, M., Geiger, A., LeBourgeois, M., Jenni, O. G., & Huber, R. (2010). Mapping of cortical activity in the first two decades of life: a high-density sleep electroencephalogram study. *Journal of Neuroscience*, 30, 13211–13219.

Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Latreille, V., Vandewalle, G., Martin, N., Filipini, D., et al. (2012). Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects. *PloS one*, 7, e43224.

Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112, 369–377.

Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of aging*, 33, 617.e1–9.

Liu, M.-E., Huang, C.-C., Hwang, J.-P., Yang, A. C., Tu, P.-C., Yeh, H.-L., et al. (2011). Effect of Bcl-2 rs956572 SNP on regional gray matter volumes and cognitive function in elderly males without dementia. *AGE*, 35, 343–352.

Liu, M.-E., Huang, C.-C., Yang, A. C., Tu, P.-C., Yeh, H.-L., Hong, C.-J., et al. (2013). Effect of Bcl-2 rs956572 Polymorphism on Age-Related Gray Matter Volume Changes. *PloS one*, 8, e56663.

Luebke, J. I., Chang, Y. M., Moore, T. L., & Rosene, D. L. (2004). Normal aging results in decreased synaptic excitation and increased synaptic inhibition of layer 2/3 pyramidal cells in the monkey prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125, 277–288.

MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., & Evans, A. C. (2000). Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *Neuroimage*, 12, 340–356.

Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., et al. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*, 16, 357–364.

Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610–613.

Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., et al. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of aging*, 34, 468–476.

- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, *24*, 6862–6870.
- Menicucci, D., Piarulli, A., Debarnot, U., d'Ascanio, P., Landi, A., & Gemignani, A. (2009). Functional structure of spontaneous sleep slow oscillation activity in humans. *PloS one*, *4*, e7601.
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature Reviews Neuroscience*, 1–11.
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*, 1608–1613.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., et al. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, *20*, 1402–1410.
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, *70*, 153–169.
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, *9*, 947–957.
- Piantoni, G., Poil, S.-S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. W., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual Differences in White Matter Diffusion Affect Sleep Oscillations. *Journal of Neuroscience*, *33*, 227–233.
- Preacher, K. J., & Kelley, K. (2011). Effect size measures for mediation models: Quantitative strategies for communicating indirect effects. *Psychological methods*, *16*, 93–115.
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, *37*, 1083–90– discussion 1097–9.
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, *30*, 1643–1657.
- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S., & Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of sleep research*, *19*, 455–465.
- Salat, D. H., Greve, D. N., Pacheco, J. L., Quinn, B. T., Helmer, K. G., Buckner, R. L., & Fischl, B. (2009). Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, *44*, 1247–1258.
- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *Neuroimage*, *83*, 658–668.
- Schüz, A., & Palm, G. (1989). Density of neurons and synapses in the cerebral cortex of the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, *286*, 442–455.
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, *28*, 3586–3594.

- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transaction in Medical Imaging*, 17, 87–97.
- Steriade, M., Nuñez, A., & Amzica, F. (1993). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, 13, 3252–3265.
- Teller, D. Y. (1981). The development of visual acuity in human and monkey infants. *Trends in Neurosciences*, 4, 21–24.
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *Neuroimage*, 23, 84–97.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81, 12–34.
- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, 31, 15775–15786.
- van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., Goni, J., & Sporns, O. (2012). High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 11372–11377.
- Volgushev, M., Chauvette, S., Mukovski, M., & Timofeev, I. (2006). Precise long-range synchronization of activity and silence in neocortical neurons during slow-wave oscillations [corrected]. *Journal of Neuroscience*, 26, 5665–5672.
- Vyazovskiy, V. V., & Harris, K. D. (2013). Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 443–451.
- Wester, J. C., & Contreras, D. (2012). Columnar interactions determine horizontal propagation of recurrent network activity in neocortex. *Journal of Neuroscience*, 32, 5454–5471.
- Wong, T. P., Marchese, G., Casu, M. A., Ribeiro-da-Silva, A., Cuello, A. C., & De Koninck, Y. (2006). Imbalance towards inhibition as a substrate of aging-associated cognitive impairment. *Neuroscience letters*, 397, 64–68.
- Worsley, K. J., Taylor, J. E., Tomaiuolo, F., & Lerch, J. (2004). Unified univariate and multivariate random field theory. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S189–95.
- Yang, Z., Chang, C., Xu, T., Jiang, L., Handwerker, D. A., Castellanos, F. X., et al. (2014). Connectivity trajectory across lifespan differentiates the precuneus from the default network. *Neuroimage*, 89, 45–56.

## Legends

### Figures

#### FIGURE 1

We hypothesized that aging exerts its total effect on SW characteristics (path c) by an initial effect on CT (path a), which then drives changes in NREM sleep oscillations (path b). Mediation occurs when the relation between aging and sleep oscillations drops significantly when entering the mediators as cofactors in the model (path  $a \times b$  = *indirect effect*). However, it is still possible for age to impact SW characteristics independently of cortical thickness through distinct mechanisms (path  $c'$  = *direct effect*).

#### FIGURE 2

Main effects of SW density (A) and amplitude (B) on CT in models including effects of age group, sex, and ICV. Effects are displayed on an average surface constructed from mesh derived from the CIVET pipeline. Images from both age groups have been normalized to the Montreal Neurological Institute space before calculating contrasts ( $p < 0.001_{\text{uncorrected}}$ , then corrected using random-fields theory at  $p < 0.05_{\text{whole-brain}}$ ). Color display p-value. Dark blue is  $p = 0.05_{\text{whole-brain}}$  while light blue is  $p = 0.001_{\text{whole brain}}$ .

#### FIGURE 3

Variations in CT are associated with individual differences in both age and SW density. Brain images show the results of the conjunction analysis in which CT is negatively associated with age independently of sex and ICV ( $p < 0.05$ , corrected) and positively



associated with SW density independently of age, sex, and ICV ( $p < 0.05$ , corrected). A typical example is shown on the lower side of the figure. The scatterplot at the bottom left corner displays the relationship between residuals of log-normalized SW density and residuals of mean CT (controlled for ICV, sex, and age) in the right SPL. The boxplot in the bottom right corner shows the age effect on residuals of CT in the right SPL (controlling for ICV and sex).

#### FIGURE 4

Variations in CT are associated with individual differences in both age and SW amplitude. Brain images show the results of the conjunction analysis in which CT is negatively associated with age independently of sex and ICV ( $p < 0.05$ , corrected) and positively associated with SW amplitude independently of age, sex, and ICV ( $p < 0.05$ , corrected). A typical example is shown on the lower side of the figure. The scatterplot at the bottom left corner displays the relationship between residuals of log-normalized SW amplitude and residuals of mean CT (controlled for ICV, sex, and age) in the right MFG. The boxplot in the bottom right corner shows the age effect on residuals of mean CT in the right MFG (controlling for ICV and sex).

## *Tables*

### TABLE I.

Mean values for sleep variables are displayed along with associated standard deviations (SD) for both age groups. P-values are based on t-tests corrected for unequal variance between groups.

### TABLE II.

Mean values for raw SW variables are displayed along with associated standard deviations (SD) for both age groups. Log-normalized data have been analysed and used in subsequent analyses. P-values are based on t-tests corrected for unequal variance between groups.

### TABLE III.

Clusters results of whole-brain analyses of SW density and amplitude on cortical thickness. Results include sex, ICV and age group as nuisance covariables and are corrected at  $p < 0.05_{\text{whole-brain}}$  using random-fields.

\* Coordinates of peaks for each significant cluster in relevant contrast are displayed.

### TABLE IV.

Regions showing both significant SW effects ( $p < 0.05$  RFT-corrected, correcting for age, sex, and whole brain volume) and age effects ( $p < 0.05$  RFT-corrected, correcting for sex

and whole brain volume); BA= Brodmann area. Peak coordinates of SW effects in each conjunct-related cluster are displayed.

#### TABLE V.

Rows illustrate simple mediation model with mean CT in each region as stand-alone mediator.  $F\Delta$  indicates explained variance change due to inclusion of CT cluster as a mediator compared to total effect model (path C). Coefficients in each path necessary for indirect effects computation are shown in appropriate columns. b-values refer to unstandardized parameters estimates of paths shown in figure 1. Indirect effects are significant at  $p < 0.05$  when 0 is not included in the 95% confidence interval (95%CI).  $K^2$  is an effect size of mediation, meaning the proportion of the age-related effect on SW density that has been mediated through changes in cortical thickness ( $>0.25$  = strong effect;  $>0.09$  = medium effect;  $>0.001$  = small effect). CT in each region is adjusted for ICV. BA = Brodmann Areas.

#### TABLE VI.

Rows illustrate simple mediation model with mean CT in each region as stand-alone mediator.  $F\Delta$  indicates explained variance change due to inclusion of CT cluster as a mediator compared to total effect model (path C). Coefficients in each path necessary for indirect effects computation are shown in appropriate columns. b-values refer to unstandardized parameters estimates of paths shown in figure 1. Indirect effects are

significant at  $p < 0.05$  when 0 is not included in the 95% confidence interval (95%CI).  $K^2$  is an effect size of mediation, meaning the proportion of the age-related effect on SW amplitude that has been mediated through changes in cortical thickness ( $>0.25$  = strong effect;  $>0.09$  = medium effect;  $>0.001$  = small effect). CT in each region is adjusted for ICV. BA = Brodmann Areas.

#### TABLE VII.

Comparison between total effects of age in the initial model with indirect and residual (direct) effects of age in a parallel mediation model.  $F\Delta$  and  $R^2\Delta$  for model 1 refer to the variance explained by the age-only model in comparison with a constant, while values for model 2 refer to variance explained in model 2 (parallel mediation through CT) in comparison with variance explained in model 1. Individual coefficients in each path for each mediator are not shown; only significance for appropriate indirect effects are shown. Note that path a coefficients are the same as in table V, while path b coefficients are adjusted in model when all mediators are included at once. Indirect effects are tested and significance is attained at  $p < 0.05$  when 0 is not included in the 95% confidence interval (95%CI). CT is adjusted for ICV in these models.

TABLE VIII.

Comparison between total effects of age in the initial model with indirect and residual (direct) effects of age in a parallel mediation model.  $F\Delta$  and  $R^2\Delta$  for model 1 refer to the variance explained by the age-only model in comparison with a constant, while values for model 2 refer to variance explained in model 2 (parallel mediation through CT) in comparison with variance explained in model 1. Individual coefficients in each path for each mediator are not shown; only significance for appropriate indirect effects are shown. Note that path a coefficients are the same as in table V, while path b coefficients are adjusted in model when all mediators are included at once. Indirect effects are tested and significance is attained at  $p < 0.05$  when 0 is not included in the 95% confidence interval (95%CI). CT is adjusted for ICV in these models.

## Chapitre 4 – Discussion

Ce chapitre contient cinq sections. Tout d'abord, nous rappellerons les résultats de l'étude. Ensuite, nous discuterons de trois mécanismes pouvant expliquer nos résultats : tout d'abord, que des changements dans la connectivité intracorticale associés à des changements d'épaisseur corticale pourraient influencer sur les mécanismes de génération et de propagation des états neuronaux sous-tendant les ondes lentes (OL) de l'EEG en sommeil. Aussi, la variabilité dans l'épaisseur corticale pourrait indiquer des modifications de la force des dipôles corticaux sous-tendant les OL sur l'EEG. Enfin, la variabilité dans l'épaisseur corticale pourrait représenter différents niveaux de plasticité cérébrale, qui influencerait sur la présentation des OL. Nous discuterons par la suite de l'implication de nos résultats en relation avec deux phénomènes se produisant également lors du vieillissement : le déclin cognitif et les troubles du sommeil. Enfin, nous rappellerons certaines limites de notre étude avant de discuter de celles qui suivront.

### 4.1. Résumé des principaux résultats de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de documenter la relation entre l'épaisseur corticale et les changements liés à l'âge dans les OL de l'EEG en sommeil lent. Celle-ci apporte une contribution nouvelle dans la mesure où elle établit, d'une part, que la densité et l'amplitude des OL sont toutes deux reliées à l'épaisseur corticale de régions cérébrales précises chez des sujets jeunes et âgés, et, d'autre part, que bien que les changements d'épaisseur corticale sont en mesure d'expliquer les effets de l'âge sur la densité et l'amplitude des OL, d'autres mécanismes contribuent aussi aux modifications de l'amplitude et de la pente des OL lors du vieillissement.

La densité des OL est liée indépendamment de l'âge à l'épaisseur corticale des gyri droits inféro-pariétal, temporal moyen, temporal supérieur ainsi que frontal moyen. D'autre part, l'amplitude des OL est liée indépendamment de l'âge à l'épaisseur corticale des gyri frontaux moyens et supérieurs pariétaux de l'hémisphère droit ainsi qu'à deux régions du lobe occipital de l'hémisphère gauche. Dans l'ensemble de ces régions, une plus grande densité des OL et une plus grande amplitude des OL seraient associées à davantage d'épaisseur corticale, cela en contrôlant pour l'âge. Ainsi, cette

association ne pourrait s'expliquer par la cooccurrence du déclin de l'épaisseur corticale et des caractéristiques des OL au cours de la prise en âge. Également, nous avons montré que ces régions étaient significativement plus minces chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes, à l'exception d'une structure dans le lobe occipital gauche (le lingual), relié à l'amplitude des OL, mais n'étant pas plus mince chez les sujets âgés. Toutefois, dans notre échantillon, nous n'avons pas observé de relation significative, en contrôlant pour l'âge, entre la pente des OL et l'épaisseur corticale.

Par ailleurs, nous avons démontré par des analyses de médiations parallèles que l'amincissement de certaines régions spécifiques expliquerait la diminution de la densité et l'amplitude des OL chez les personnes âgées. Tout d'abord, concernant la densité des OL, une analyse de médiation parallèle tenant compte des changements d'épaisseur corticale dans l'ensemble des régions mentionnées ci-haut révèle que les changements d'épaisseur corticale dans les cortex temporaux médian et frontal médians droits expliqueraient entièrement les effets de l'âge sur la densité des OL. Quantitativement, un modèle comprenant l'épaisseur corticale des régions liées à la densité des OL améliorerait de 32% la variance expliquée dans la densité des OL, comparativement à un premier modèle comprenant uniquement l'âge comme variable indépendante (qui lui, expliquait initialement 33% de la variance de la densité des OL) portant la variance expliquée à 65% dans le modèle final. De plus, dans ce modèle final, l'âge ne serait plus un prédicteur de la densité des OL. L'épaisseur corticale dans les gyri temporaux et frontaux demeure toutefois significative dans ce modèle. Ce résultat indique que l'atrophie de ces deux régions, liées à la densité des OL en contrôlant pour l'âge, explique la diminution de densité des OL chez les sujets âgés tout en prédisant plus de la moitié de la variance dans cette variable.

Une seconde analyse s'intéressant au rôle des changements neuroanatomiques dans le déclin de l'amplitude des OL lors de la prise d'âge révèle que les modifications d'épaisseur corticale dans un réseau comprenant le cortex frontal médian, le lobe pariétal supérieur et le cuneus expliquent partiellement les effets de l'âge sur l'amplitude des OL. En revanche, aucune région spécifique ne semble impliquée plus qu'une autre dans ce modèle. Le modèle comprenant l'épaisseur corticale moyenne de toutes ces régions améliorerait de 13% la variance expliquée dans l'amplitude des OL

comparativement à un modèle comprenant uniquement l'âge comme variable prédictive. De fait, où le modèle initial (comprenant seulement l'âge comme prédicteur) explique 46% de la variance totale dans l'amplitude des OL, le modèle final (comprenant l'âge et l'épaisseur corticale des régions mentionnées ci-haut) en explique 59%, ce qui représente une amélioration statistiquement significative. En revanche, l'âge demeurerait un prédicteur significatif dans cette analyse, bien que moins significatif par rapport au premier modèle. Aucune région ne semble associée exclusivement à l'amplitude des OL dans le modèle statistique final.

Une analyse plus spécifique focalisant sur les structures du réseau « mode par défaut » (RMPD), étant impliquées dans la propagation des OL, révèle toutefois que les changements d'épaisseur corticale dans le lobule pariétal supérieur seraient les plus à même d'expliquer la diminution d'amplitude des OL lors de la prise d'âge. De même, cette troisième analyse explique autant de variances dans l'amplitude des OL que la précédente. Le groupe d'âge demeure toutefois un prédicteur significatif dans ce dernier modèle.

#### **4.2. Hypothèses sur les mécanismes explicatifs**

De manière concordante avec les hypothèses qui ont été avancées dans l'introduction de ce mémoire, la contribution de ce travail consiste dans la mise en évidence du rôle de la diminution de l'épaisseur corticale dans les modifications de l'incidence des ondes lentes de l'EEG (OL) et de leurs propriétés morphologiques lors de l'avancée en âge. Trois hypothèses sont dès lors avancées et seront discutées pour expliquer ces résultats. D'abord, il se pourrait que l'âge influence la structure et la fonction des régions permettant la génération et la propagation des OL. Nous discuterons aussi de la possibilité que les modifications d'épaisseur corticale reflètent des changements dans la force des dipôles menant à l'émergence des OL sur l'EEG, ce qui pourrait influencer sur leur morphologie chez les personnes âgées sans que ne soient influencés leurs états neuronaux sous-jacents. Enfin, il est possible que ces modifications d'épaisseur corticale soient associées à une diminution de la plasticité synaptique chez les personnes âgées, ce qui pourrait altérer la génération homéostatique des OL et sous-tendre leurs changements morphologiques lors du vieillissement.

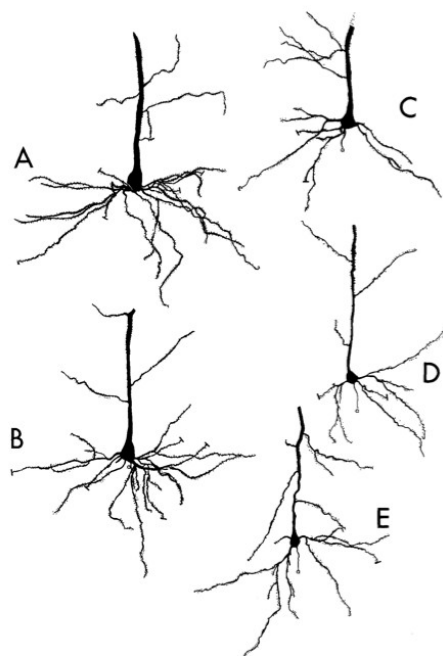


#### **4.2.1. Effets de l'âge sur la génération des états neuronaux sous-tendant les ondes lentes.**

Le fait que les participants âgés montrent une diminution de la densité, de l'amplitude et de la pente des OL suggère que l'oscillation lente pourrait être générée avec une rythmicité moins élevée dans le cortex cérébral. Ainsi, au cours d'une même période de temps, on pourrait observer chez des participants âgés un passage moins fréquent ou moins synchronisé entre les états silencieux et actifs dans une population neuronale. Cela pourrait, entre autres, être dû au fait que la synchronie neuronale serait plus longue à s'établir au cours de l'oscillation lente chez les personnes âgées. Nos résultats concordent avec ceux d'une étude antécédente montrant également qu'en plus d'une diminution de la densité des OL, les participants âgés présentent une durée plus longue des phases positives et négatives (Carrier et al., 2011). Ces derniers résultats suggèrent qu'au cours de l'âge adulte, le passage complet au travers du cycle d'hyperpolarisation et dépolarisation durant l'oscillation lente pourrait devenir plus lent. Cette hypothèse laisse entendre que le cerveau âgé éprouve soit une difficulté à déclencher l'état actif de manière synchrone dans une large population de neurones ou à terminer cet état de manière synchrone étant donné les changements dans la matière grise. Le rôle de changements dans l'épaisseur corticale dans ces difficultés de synchronisation lié à l'âge sera discuté.

Dans des conditions normales, la génération des états actifs durant les oscillations lentes implique la sommation de courants excitateurs spontanément relâchés (n'étant pas reliés à des potentiels d'actions) dans les environs des dendrites de neurones, plus fréquemment ceux situés dans les couches profondes du cortex (Chauvette et al., 2010). De plus, cette génération se produirait préférentiellement dans les régions antérieures du cerveau, là où les arborisations dendritiques sont les plus étendues (Volgushev et al., 2011). Il est admis que les grandes arborisations dendritiques de ces neurones y favoriseraient la sommation des courants excitateurs non-reliés à des potentiels d'action (dont la fréquence augmenterait au cours de l'état silencieux). La sommation *crescendo* de ces courants excitateurs durant l'état silencieux favorisera l'activation de quelques neurones, puis le passage d'une population neurale complète dans l'état actif (Steriade, Nuñez, & Amzica, 1993a ; Chauvette et al., 2010).

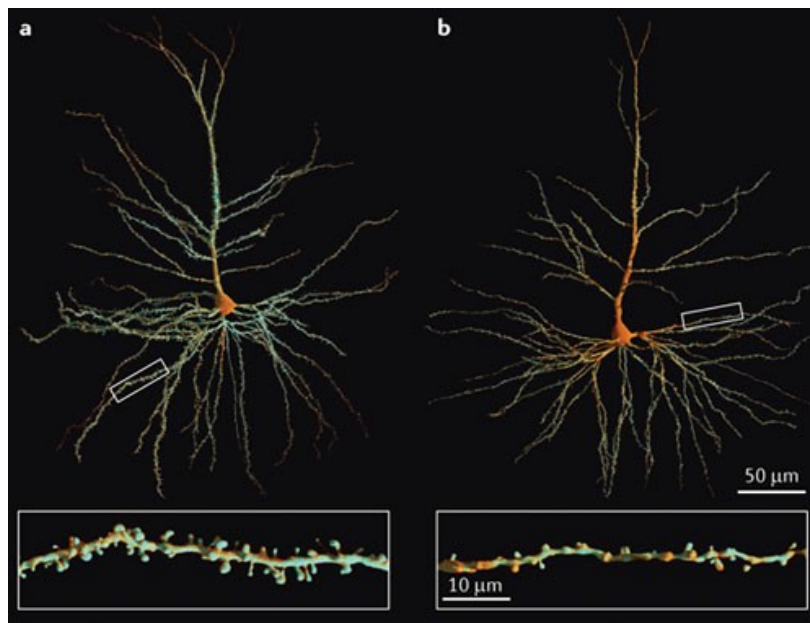
Le vieillissement normal est associé à des changements dans la morphologie et dans le fonctionnement des neurones et des synapses, pouvant compromettre la sommation de potentiels excitateurs. De même, l'épaisseur corticale représente un proxy de ces changements morphologiques. Nous ferons une synthèse des changements neuroanatomiques liés à l'âge pouvant compromettre la génération des OL et susceptible d'être reflétés par une diminution d'épaisseur corticale. En revanche, dans l'éventualité qu'un lecteur intéressé souhaiterait accéder à un compte-rendu exhaustif des effets du vieillissement normal sur l'organisation cérébrale dans la matière grise, dans la matière blanche, ainsi que dans l'organisation des arborisations, des épines dendritiques et des synapses, l'excellente revue de littérature de Peters & Kemper (2012) est fortement recommandée.



**Figure 4.1. Effet du vieillissement sur les neurones pyramidaux.** Représentations des dendrites basales (les dendrites apicales n'étant pas tracés) de neurones pyramidaux provenant de la couche V du cortex auditif du rat. A-B proviennent de rats ayant 3 mois. C provient de rat de 34 mois. D-E proviennent de rats de 36 mois. Notez qu'à forme semblable, l'arbre dendritique s'altère progressivement au cours du vieillissement. Magnification x250. **Reproduit avec permissions de Vaughan (1977).**

Tout d'abord, d'une manière importante, nous n'observons pas de mort neuronale dans le cortex lors du vieillissement normal, une hypothèse qui revient pourtant régulièrement dans plusieurs

publications scientifiques (Morrison & Hof, 1997 ; 2007). En revanche, on observe des changements progressifs dans la structure des neurones eux-mêmes, notamment dans les arborisations dendritiques. Ces dernières changent considérablement avec l'âge, notamment celles des dendrites basales, comme cela est illustré à la figure 4.1 (B. Anderson & Rutledge, 1996 ; Duan et al., 2003 ; Nakamura et al., 1985 ; Vaughan, 1977). De plus, chez l'humain, ces changements sont prédominants dans les régions frontales et dans la couche V comparativement aux autres couches laminaires (de Brabander et al., 1998 ; Nakamura et al., 1985). Il est rapporté que ce sont précisément ces neurones, possédant les arbres dendritiques basaux les plus étendus, qui auraient l'un des rôles les plus importants dans l'intégration des signaux neuronaux, l'induction de la plasticité synaptique et le déclenchement des états actifs durant l'oscillation lente (Chauvette et al., 2010 ; Spruston, 2008). De plus, ces changements sont aussi accompagnés par de modifications majeures dans le nombre et la densité des épines dendritiques dans plusieurs régions cérébrales, indépendamment des changements dans l'arborisation dendritique (Peters & Kemper, 2012). Un exemple est illustré sur la figure 4.2.



Nature Reviews | Neuroscience

**Figure 4.2.** Effet de l'âge sur les épines dendritiques. La figure A présente un neurone pyramidal chez un jeune singe, alors que la figure B représente un neurone semblable chez un singe âgé. Le rectangle

au bas est une mise au point sur les arborisations basales. Notez que malgré l'absence de changement dans la forme de l'arborisation dendritique, le nombre et la densité des épines dendritiques est considérablement réduit. **Reproduit avec permission de Morrison (2012).**

Ces changements morphologiques sont aussi accompagnés de changements fonctionnels. Spécifiquement, on observe au cours du vieillissement normal une diminution nette de la fréquence de déclenchement des PPSE dans les neurones de la couche V (où les états actifs sont susceptibles de survenir) (Wong et al., 2006) ainsi que dans les neurones des couches II et III (Luebke, Chang, Moore, & Rosene, 2004). Ces changements ont été observés concernant les potentiels excitateurs liés à des synapses (où on peut détecter simultanément une fente et une vésicule présynaptique dans les environs du site où le neurone a été excité), mais également concernant les potentiels excitateurs spontanés, n'étant pas liés à des synapses. Ces derniers font référence à certains courants pouvant être spontanément déclenchés dans un neurone donné et menant à l'initiation d'un état actif durant les OL. Il a par ailleurs été suggéré que cette diminution de la fréquence des PPSE dans les neurones pyramidaux lors du vieillissement pourrait être due à une diminution connue de la densité des récepteurs à glutamate (Hof et al., 2002). Ainsi, l'association que nous observons entre l'amincissement cortical des régions frontales et la diminution de l'amplitude et de la densité des OL serait susceptible de refléter les changements morphologiques et synaptiques pouvant compromettre la sommation des PPSE menant à l'amorce synchrone de l'état actif chez les individus âgés.

Par ailleurs, des changements dans l'équilibre entre l'inhibition et l'excitation au cours du vieillissement seraient également susceptibles de nuire à l'amorce de l'état actif. Il a effectivement été discuté que l'équilibre dynamique entre l'excitation et l'inhibition était fortement liée à la génération et la propagation des états neuronaux sous-tendant l'oscillation lente (Haider et al., 2006 ; Sanchez-Vives & McCormick, 2000). Il a notamment été montré que l'état silencieux se caractérise d'abord par une diminution des conductances inhibitrice et excitatrice, suivie d'une augmentation progressive de la conductance excitatrice et d'une diminution de la conductance inhibitrice – facilitant, à la fin de l'état

silencieux, l'intégration des PPSE et le déclenchement de potentiels d'actions (Rudolph et al., 2007). Le vieillissement normal est associé à une augmentation de la fréquence des PPSI spontanés en parallèle avec la diminution de la fréquence des PPSE spontanés dans les neurones pyramidaux des régions frontales par rapport aux autres régions (Luebke et al., 2004 ; Wong et al., 2006). Ces résultats laissent penser que le vieillissement pourrait compromettre l'initiation de l'état actif étant donné un déséquilibre favorisant les potentiels inhibiteurs dans les circuits corticaux. Ce scénario pourrait aussi expliquer la durée plus longue et la pente moins abrupte de la phase positive chez les âgés (Carrier et al., 2011 ; Lafortune et al., 2012), le recrutement synchrone d'un réseau cortical vers l'état actif étant plus lent lorsque l'inhibition serait plus forte (Sanchez-Vives et al., 2010). De futures études devront investiguer si l'amincissement cortical des régions frontales serait aussi associé à des changements dans l'équilibre entre l'inhibition et l'excitation dans la population âgée.

Par ailleurs, bien que les modifications synaptiques dans le cortex frontal aient été longtemps suspectées de sous-tendre les modifications liées à l'âge, principalement dans les régions frontales, de l'AOL (Feinberg, 1989 ; Münch et al., 2004) ainsi que dans la densité des OL (Carrier et al., 2011 ; Lafortune et al., 2012), le rôle de changements dans le cortex temporal que nous avons identifiés demeure à expliquer. Les OL peuvent avoir comme origine n'importe quel point de l'EEG, bien que les régions frontales soient celles où l'AOL est la plus élevée suite à une privation de sommeil et également où les OL ont davantage tendance à être déclenchées dans des conditions normales (Massimini & Amzica, 2001 ; Werth et al., 1997). En revanche, ce sont les OL ayant comme origine le cortex temporal qui auraient plus tendance à se propager aux sites les plus distants, notamment jusqu'au cortex frontal (Menicucci et al., 2009).

Le substrat cellulaire sous-tendant cette propagation des OL entre le cortex temporal et le cortex frontal pourrait s'expliquer par les caractéristiques de certains neurones de projection reliant le cortex frontal au cortex temporal. Chez le singe, de longues fibres cortico-corticales bidirectionnelles relient le cortex frontal au cortex temporal supérieur et impliquent une sous-population spécifique de neurones pyramidaux dans ces deux régions (Duan, Wearne, Morrison, & Hof, 2002). De plus, le nombre et la

densité d'épines dendritiques de ces neurones diminue particulièrement lors du vieillissement (Duan et al., 2003). Il serait alors possible que la réduction de la densité des OL lors du vieillissement s'explique par la diminution de densité synaptique et d'intégrité morphologique de cette sous-population spécifique de neurones reliant les cortex frontaux et temporaux. Le fait que, chez l'humain, les OL se propagent principalement sur un axe débutant au niveau des régions frontales et aboutissent dans le cortex temporal médian, notamment l'hippocampe, supporte un scénario selon lequel cette fibre serait importante dans la propagation des OL (Nir et al., 2011).

### ***Effets de l'âge sur l'intégrité des structures impliquées dans la propagation des OL***

Nous avons aussi observé que la diminution de l'amplitude des OL était tributaire de la diminution d'épaisseur corticale dans un réseau étendu comprenant le lobe frontal médian, le lobe pariétal supérieur et le cuneus. Une analyse plus poussée a aussi révélé que l'amincissement du cuneus semblait peu impliqué dans la diminution de l'amplitude des OL au cours du vieillissement, alors que l'amincissement du lobe pariétal supérieur jouerait un rôle significatif. Le lobe pariétal supérieur constitue un cortex multimodal associatif du cerveau, avec de nombreuses connections intrarégionales et interrégionales. Celui-ci, avec le cortex frontal, l'insula et le cortex cingulaire fait partie du RMPD et est important dans le maintien de la connectivité interne dans ce réseau (van den Heuvel et al., 2012 ; van den Heuvel & Sporns, 2011). Les études de localisation de source révèlent que les OL se propagent fréquemment dans ces grandes régions d'intégrations, en étant générée habituellement dans le cingulaire avant de transiter par les autres régions du RMPD, notamment par le lobule pariétal supérieur (Murphy et al., 2009). Il a aussi été proposé que durant la propagation des OL dans le RMPD, leur amplitude s'accroîtrait (Nir et al., 2011).

Les changements dans l'amplitude des OL pourraient s'expliquer par des modifications dans leur patron de propagation dans le RMPD, changements qui pourraient résulter de l'amincissement du lobule pariétal supérieur. Effectivement, une étude de neuroimagerie fonctionnelle chez l'humain montre qu'avec l'âge, une part du lobe pariétal supérieur se déconnecterait fonctionnellement du reste du RMPD, cela particulièrement d'avec le cingulaire (Yang et al., 2014), d'où les OL ont tendance

à être générées. Plusieurs études en IRMf ont aussi montrés que l'intégrité neuroanatomique du RMPD pouvait prédire la connectivité fonctionnelle au sein de ce réseau (Alexander-Bloch et al., 2013 ; Greicius, Supekar, Menon, & Dougherty, 2009 ; Horn et al., 2013). L'amincissement du lobule pariétal supérieur (membre du RMPD) lors du vieillissement pourrait alors compromettre la connectivité fonctionnelle de cette région d'avec le reste du RMPD et nuire à la propagation corticale des états actifs dans ce réseau. La propagation intracorticale des états actifs dépendrait effectivement de connexions synaptiques intracorticales (Amzica & Steriade, 1995a ; Wester & Contreras, 2012), susceptibles d'être compromises par des changements d'épaisseur corticale (Schüz & Palm, 1989). Une hypothèse plausible serait alors qu'au cours du vieillissement, les OL pourraient plus difficilement se propager dans le RMPD, et emprunter d'autres voies de propagation. Bien que l'hypothèse que l'âge influencerait la propagation des OL n'ait jamais été testée, celle-ci a été avancée pour expliquer les modifications topographiques dans l'amplitude des OL chez les individus âgés (Carrier et al., 2011).

Notre étude démontre également que d'autres mécanismes sont impliqués dans les changements de l'amplitude des OL au cours du vieillissement, puisque les modifications d'épaisseur corticale n'expliqueraient pas entièrement les effets du vieillissement sur cette variable. Ainsi, l'âge pourrait influencer l'amplitude de l'EEG par d'autres mécanismes, indépendants de l'épaisseur corticale. Cela est également à mettre en relation avec nos résultats portant sur la pente des OL, qui, bien qu'étant diminuée chez les participants âgés, n'a pas présenté de relation avec l'épaisseur corticale en contrôlant pour l'âge. Bien que l'absence d'évidences n'est pas une évidence de l'absence d'une relation, ce résultat négatif est surprenant, étant donné que des modèles computationnels indiquent que la pente serait un marqueur fiable du processus de synchronisation neuronale (Riedner et al., 2007 ; Vyazovskiy, Riedner, Cirelli, & Tononi, 2007). Ces résultats négatifs laissent ainsi croire qu'il serait possible que les changements d'épaisseur corticale chez les personnes âgées n'influent pas directement sur la synchronisation neuronale se produisant durant les OL. Cela soulève alors la possibilité que la relation observée entre l'épaisseur corticale et les OL détectés sur l'EEG soit épiphénoménale, n'étant pas liée à la synchronisation des neurones, étant donné la présence d'un facteur confondant. Le critère de détection des

OL se basant partiellement sur l'amplitude du signal EEG, tout facteur pouvant influencer l'amplitude de l'EEG indépendamment des processus neuronaux d'intérêt, tout en présentant une relation avec l'épaisseur corticale, serait à étudier attentivement.

#### **4.2.2. Effets de l'âge sur les dipôles sous-tendant les ondes lentes**

L'amplitude du signal détecté sur l'EEG dépend de deux facteurs principaux : la configuration des sources dipolaires générant ce dernier dans le parenchyme cérébral, et le niveau de synchronie dans l'activité cellulaire. Nous allons maintenant considérer la possibilité que les changements dans la matière grise provoquent aussi des changements dans la configuration des dipôles sous-tendant les OL.

Les OL de l'EEG sont particulièrement intéressantes à étudier du point de vue de l'EEG étant donné qu'elles présentent une relation relativement simple avec la configuration des dipôles dans le tissu cortical. Autant chez l'animal que l'humain, la configuration de ces dipôles est systématiquement semblable entre les différentes OL, se caractérisant par l'émergence d'une source d'ions positifs dans les couches corticales superficielles ainsi que d'un puit dans les couches corticales plus profondes (Amzica & Steriade, 1998a ; Chauvette et al., 2010 ; Contreras & Steriade, 1995 ; Cserscsa et al., 2010). Cette organisation électrique récurrente associée aux OL permet alors, même en se fiant uniquement au potentiel extracellulaire détecté depuis la surface chez l'humain, d'inférer avec une justesse appropriée le type d'activité neuronale sous-jacente, sans avoir à considérer la complexité des diverses configurations possible des sources dipolaires (par exemple, des quadripôles, etc.). Ainsi, il suffit de constater qu'une OL est dans sa phase négative sur l'EEG de surface en SL afin déduire que les neurones sous-jacents sont en majorité en train de décharger, cela même chez l'humain (Nir et al., 2011). Il faut noter qu'il n'est pas possible de faire ce genre d'inférences avec tous les types d'événements oscillatoires. Par exemple, les fuseaux de sommeil sont associés à une plus grande variabilité inter-événementielle de la configuration « source-puit » produite dans les couches corticales (Contreras & Steriade, 1995). Ainsi, pour ces autres événements, une onde négative de surface ne signifie pas qu'il y ait un puit d'ions négatifs au niveau des dendrites apicales et une source au niveau des dendrites basales (ce qui serait ici le cas pour un OL). La grande stéréotypie des sources dipolaires durant l'oscillation lente permet de générer suffisamment de



synchronie pour sommer un signal donnant des OL de grande amplitude. La génération d'un tel champ ouvert, permis par la structure des dipôles (se définissant par la présence d'une orientation claire entre la source et le puit et d'une distance suffisante entre ceux-ci) est nécessaire la génération de ce signal de grande amplitude sur l'EEG.

Dans le cas de l'étude présente, il faut considérer la possibilité qu'une modification dans d'épaisseur corticale pourrait aussi être associée à un changement dans la configuration des dipôles, notamment dans le passage d'un « champ ouvert » (dans lequel les courants extracellulaires se propagent à l'extérieur et forment de grandes différence de potentiel sur le champ extracellulaire) vers un « champ plus fermé » (dans lequel la différence de potentiel demeure contrainte aux neurones eux-mêmes et se propage moins). Ce changement serait susceptible de réduire l'amplitude de l'EEG, sans que ne soit modifiée la synchronie de l'activité cellulaire durant les OL.

Le principal facteur contribuant à la formation des dipôles de types « champ ouvert » auxquelles l'EEG est sensible consiste en l'organisation stéréotypée du cortex : constitué de cellules pyramidales possédant des dendrites à leur base et projetant leurs dendrites apicales en périphérie de la pie-mère à la manière d'une palissade. Si les changements dans l'épaisseur corticale représenteraient une diminution de l'intégrité, de la forme ou de l'étendue des dendrites apicales, ceci impliquerait une diminution drastique de l'amplitude du signal perçu en surface. Dans un tel cas de figure, un individu jeune ayant une épaisseur corticale plus élevée (représentant davantage de dendrites apicales) pourrait avoir un signal de plus grande amplitude qu'une personne âgée ayant une épaisseur corticale plus mince (représentant des dendrites apicales moins intègres) malgré une synchronie équivalente chez les deux. Il convient alors d'investiguer la relation entre l'épaisseur corticale et l'intégrité de ces dendrites.

Les études concernant la couche moléculaire (couche I), où les dendrites apicales sont localisées, en relation avec la densité synaptique, la morphologie des dendrites ou l'épaisseur de cette couche sont peu nombreuses, et leurs résultats plutôt ambigus. Par exemple, certains auteurs observent que, dans le cadre du vieillissement, la densité synaptique de la couche I des régions frontales chez l'humain diminuerait sans que l'épaisseur de cette même couche ne change (Adams, 1987). En revanche, d'autres études ont trouvé

que la morphologie des dendrites de la couche moléculaire ainsi que l'épaisseur de celle-ci changeraient chez des singes âgés. Par exemple, il est fait rapport que des singes d'âge moyen et âgés avaient perdu des segments dendritiques complets dans la couche 1 du lobe frontal, totalisant une perte totale d'environ 25% d'épines dendritiques (Cupp & Uemura, 1980 ; Uemura, 1980). Plus précisément, une étude s'intéressant spécifiquement à la microstructure de la couche I dans le vieillissement montre qu'il y a une diminution de la densité synaptique de l'ordre de 30-60% sur la couche moléculaire des régions précentrales de singes âgés par rapport à des singes plus jeunes, et que cette diminution corrèlerait avec une diminution d'épaisseur de cette même couche, diminuant d'environ 0.02 mm chez des âgés par rapport à des jeunes (Peters, Sethares, & Moss, 1998). Dans notre échantillon, nous observons, une diminution d'épaisseur corticale de 0.42 mm entre sujets jeunes et âgés dans la région précentrale, région associée à l'amplitude des OL. Il faut noter qu'une étude comparant l'humain à l'animal rapporte, qu'en échelle millimétrique, l'amincissement cortical lié à l'âge des régions frontales est semblable entre humains et singes rhésus jeune et âgés (de 6.1 à 26 ans) (Koo et al., 2012). Il semble alors peu probable que la relation que nous observons dans notre échantillon entre l'épaisseur corticale et l'amplitude des OL puisse s'expliquer par des changements dans la couche I. La relation solide que nous observons entre l'épaisseur corticale globale et les OL devrait plutôt s'expliquer par la variabilité dans les couches III/IV et V (voir table I en page 13 de l'introduction). Ces constats laissent plutôt penser que même si des changements dans la force des dipôles se produisaient avec l'âge (dû aux modifications morphologiques en couche I), celles-ci n'expliqueraient pas la relation que nous observons entre l'épaisseur corticale et l'amplitude des OL, puisque les modifications de cette couche contribueraient peu à la variabilité de l'épaisseur corticale globale.

Cependant, des changements dans d'autres couches pourraient à la fois modifier la configuration des dipôles générant les OL et aussi influencer sur l'épaisseur corticale. Par exemple, l'atrophie des dendrites des couches III/IV/V (se présentant comme des changements d'épaisseur corticale) pourrait rapprocher le puit (habituellement dans les couches profondes, où les neurones sont excités) de la source (normalement au niveau des dendrites apicales) durant les OL, ce qui atténuerait la ligne de champ se propageant en surface. De tels changements affecteraient effectivement l'amplitude du signal EEG associée aux OL sans

que ne soit modifié l'activité cellulaire et se présenteraient comme des différences d'épaisseur corticale. Des études en *current-source density* devront alors caractériser les effets du vieillissement sur la structure dipolaire générée dans le cortex durant les OL. Aussi, il serait possible de modéliser par un modèle computationnel les effets du vieillissement sur les dipôles génératifs des OL en tenant compte des changements morphologiques se produisant lors de la prise en âge. Un tel modèle permettrait de quantifier la proportion de l'atténuation de l'amplitude de l'EEG qui soit due à une diminution de l'intensité des dipôles lié à des changements morphologiques dans le cortex.

#### **4.2.3. Effets de l'âge sur la plasticité synaptique et relation avec la cognition.**

Il est également possible de poser un regard avec une perspective distincte sur les résultats de la présente étude. Nous avons initialement postulé que l'atrophie de matière grise pourrait modifier la présentation des OL en compromettant la plasticité synaptique chez les personnes âgées. Cette hypothèse est liée à la *théorie de l'homéostasie synaptique*, prédisant que l'éveil est associé à une augmentation nette de la charge synaptique due à l'intensité de l'activité cognitive et que la génération des OL représenterait une réponse homéostatique à l'augmentation de cette charge (Tononi & Cirelli, 2006). Ainsi, les effets de l'âge sur les OL pourraient également résulter d'une diminution de la qualité de l'expérience et des apprentissages effectués la veille chez des adultes âgés. Il est intéressant de rapporter que plusieurs études considèrent que l'amincissement cortical de régions que nous avons identifié serait un indicateur d'une diminution du potentiel de plasticité chez les adultes âgés.

Plusieurs études chez le singe montrent que le vieillissement neuroanatomique des régions frontales et temporales pourrait compromettre plusieurs processus de plasticité synaptique. Un mécanisme majeur sous-tendant l'augmentation de force synaptique associée à la plasticité est la potentialisation à long terme (PLT). L'induction de la PLT dépend de l'activation de récepteurs NMDA, qui suscitera des changements immédiats ainsi qu'à long terme dans la structure neuronale. Ces changements dans la structure du neurone permettent les modifications de force synaptique. Chez le singe, certains types d'épines dendritiques indiquent l'existence de sites post-synaptiques où s'exprimeraient préférentiellement les récepteurs NMDA; les fines épines dendritiques. Près de la

moitié (46%) de ces fines épines disparaîtraient chez les singes âgés, et ce particulièrement dans les régions frontales et temporales (Dumitriu et al., 2010). De même, les propriétés morphologiques de ces épines dendritiques corrèleraient à 0.97 (coefficient de Pearson) avec la capacité d'un singe à apprendre une tâche dépendante du lobe temporal médian (ex. tâches d'apprentissage de paires de mots ou d'apprentissage spatial). Ces études suggèrent alors qu'une diminution du fonctionnement synaptique, particulièrement celui lié aux récepteurs NMDA dans les régions frontales et temporales, compromettrait le potentiel de plasticité et le fonctionnement cognitif chez le singe âgé.

Cette hypothèse est également appuyée par plusieurs études en stimulation magnétique transcrânienne chez l'humain. Le protocole classique pour évaluer l'induction de la plasticité compatible avec la PLT chez l'humain consiste en l'évaluation de l'effet d'une stimulation à haute fréquence sur l'amplitude d'une réponse motrice évoquée par stimulation simple du cortex moteur (1- mesures de l'amplitude du potentiel évoqué en préstimulation; 2- stimulation à haute fréquence induisant de la plasticité; 3- mesure de l'amplitude du potentiel évoqué en post-stimulation). Habituellement, un protocole de stimulation à hautes fréquences est associé à une augmentation de l'amplitude du potentiel évoqué moteur entre la phase pré (1) et post (3). Cet effet de potentialisation sur l'amplitude de la réponse motrice serait lié à des modifications de forces synaptiques dans le cortex moteur. Chez l'adulte âgé, on observe une diminution de la différence « pré-post » normalement induite lors d'un protocole de stimulation magnétique transcrânienne (Fathi et al., 2010) indiquant une diminution des processus de plasticité sous-tendant la PLT. D'une manière intéressante, l'épaisseur corticale du cortex frontal serait l'un des meilleurs prédictors de la capacité à induire des phénomènes compatibles avec la PLT chez des adultes âgés (List et al., 2013). L'épaisseur corticale des régions frontales, temporales et pariétales est également associée au fonctionnement exécutif chez des adultes et des personnes âgées (Burzynska et al., 2012). Ces résultats suggèrent alors que les changements d'épaisseur corticale dans les régions frontales et temporales indiquent une diminution de la capacité à induire des phénomènes de plasticité et d'apprentissages, supportant ainsi une diminution de la qualité des expériences lors de la veille chez les adultes âgés. Une

telle diminution de la qualité des expériences de veille pourrait également expliquer les modifications morphologiques observées dans les OL des personnes âgées (étant donné une diminution du besoin de récupération homéostatique). Cette hypothèse est soutenue par le fait que la performance en *fluence verbale* ait été associée à l'AOL chez des adultes (C. Anderson & Horne, 2003). Une étude récente de notre laboratoire a également montré que la densité des OL présentait certaines relations avec la performance en *fluence verbale* (Lafortune et al., 2013). En revanche, comme nous n'avons pas mis en relation nos résultats avec une mesure cognitive, dans la présente étude, il est difficile de conclure quant à la relation tripartite entre l'épaisseur corticale, la cognition et les changements dans les OL. Nous rapportons plutôt que les effets que nous observons sont localisés dans des endroits précédemment mis en relation avec la cognition dans des études antérieures. Les études prochaines devront ainsi étudier l'effet conjoint de l'âge sur l'épaisseur corticale, la cognition et les caractéristiques des OL. Des analyses plus poussées mettant en relation toutes ces variables (par exemple utilisant le Structural Equation Modeling, ou des modèles plus complexes de médiations parallèles) permettront d'indiquer si les changements dans l'épaisseur corticale seraient effectivement associés à de la variabilité dans la qualité du fonctionnement cognitif, pouvant expliquer les effets de l'âge sur les caractéristiques morphologiques des OL.

En revanche, certaines de nos observations indiquent que les effets de l'âge sur les OL pourraient être indépendants des effets de l'âge sur la plasticité. Des modèles computationnels et expérimentaux ont montré que bien que la densité et l'amplitude des OL soient reliées à l'accumulation de pression homéostatique et l'augmentation charge synaptique lors de l'éveil (due à des phénomènes de plasticité synaptique), la pente serait le meilleur marqueur de la force de cette charge (Riedner et al., 2007). Contrairement à nos hypothèses, nous n'avons pas trouvé de lien entre l'épaisseur corticale et la pente. De plus, celle-ci semble présenter une relation très faible avec des mesures du fonctionnement verbal chez des âgés (Lafortune et al., 2013). Ces observations démontrent alors que les effets de l'âge sur la pente (indiquant une possible diminution de la capacité à augmenter la force synaptique) ne seraient pas liés ni à des modifications neuroanatomiques dans la matière grise, ni à des modifications

dans le fonctionnement cognitif. Ce constat est surprenant, étant donné que des modèles computationnels ont montré que la pente des OL serait le meilleur marqueur de la capacité à augmenter la force synaptique à l'éveil. Pour trancher cette question et identifier le meilleur marqueur des processus de plasticité ayant lieu à l'éveil, les études devront mettre en relation les paramètres des OL avec la capacité à induire des phénomènes de plasticité à l'éveil en utilisant la TMS ou d'autres formes de manipulations expérimentales.

En somme, les résultats de cette étude suggèrent trois hypothèses concernant les mécanismes par lesquels l'atrophie de matière grise influencerait sur la présentation des OL : tout d'abord, des modifications des processus menant à la génération des états neuronaux sous-tendant les OL pourraient expliquer les changements dans leur densité et amplitude. Également, la diminution d'épaisseur corticale pourrait être associée avec une diminution du niveau de plasticité cérébrale, ce qui serait associé à une compromission dans l'accumulation de charge homéostatique chez les personnes âgées. Toutefois, les changements dans l'amplitude pourraient également refléter des changements dans la force des dipôles sous-tendant les OL, ce qui pourrait être également reflété par la variabilité de l'épaisseur corticale. Dans l'état actuel du savoir, il semble que toutes ces hypothèses demeurent plausibles. Des études animales et de modélisation devront investiguer les effets du vieillissement sur les états neuronaux sous-jacent les OL et sur leurs dipôles génératifs. Chez l'humain, de futures études devront approfondir et clarifier la relation entre les OL, la neuroanatomie, la plasticité et le fonctionnement cognitif. Ces études pourront, par exemple, modéliser la relation entre les OL, la neuroanatomie et la cognition dans des populations âgées et souffrant de troubles cognitifs.

#### **4.3. Implications fonctionnelles**

Les régions où nous avons constaté que les modifications d'épaisseur corticale étaient impliquées dans les modifications des OL au cours du vieillissement contribuent à plusieurs fonctions cognitives. Parmi celles-ci, notons la consolidation de la mémoire, dépendante des lobes frontaux et temporaux médians, ainsi que la régulation du niveau de conscience, impliquant le RMPD. Ces fonctions sont également reliées aux OL. Nos résultats suggèrent alors de nouvelles hypothèses quant

aux mécanismes sous-tendant les effets du vieillissement sur la cognition et les troubles du sommeil. Nous discuterons à présent de celles-ci.

#### **4.3.1. Rôle des OL dans la consolidation de la mémoire au cours du vieillissement.**

En plus d'un rôle passif dans la cognition (représentant une réponse adaptative aux changements synaptiques suscités par les phénomènes d'apprentissage), un rôle actif a été attribué aux OL dans la consolidation de la mémoire (Abel et al., 2013). Il a notamment été suggéré que les OL favorisaient la consolidation et la stabilisation des représentations en mémoire au cours de la nuit. Ainsi, les modifications neuroanatomiques que nous avons identifiées pourraient compromettre le rôle des OL dans la consolidation en mémoire, contribuant ainsi activement au déclin cognitif au cours du vieillissement.

Par exemple, la potentialisation « artificielle » des OL par courant alternatif appliqué sur le scalp favoriserait la consolidation au cours de la nuit de paires de mots en mémoire déclarative chez de jeunes sujets (Marshall, Helgadóttir, Mölle, & Born, 2006). Le modèle théorique avancé pour expliquer ce phénomène suggère que les états actifs produits durant les OL pourraient se propager dans certaines structures du lobe temporal médian, notamment dans l'hippocampe, et y déclencher certaines oscillations à hautes fréquences (dont les oscillations rapides, liées aux fuseaux de sommeil). On observe effectivement chez l'humain que les états actifs suivent un axe antéro-postérieur et aboutissent dans l'hippocampe (Nir et al., 2011). De plus, un grand nombre d'études chez l'humain et l'animal montrent que les fuseaux de sommeil et les oscillations à hautes fréquences seraient associés à la cognition ainsi qu'à la consolidation de la mémoire (Eschenko, Molle, Born, & Sara, 2006 ; Fogel & Smith, 2011 ; Fogel, Nader, Cote, & Smith, 2007 ; Lafortune et al., 2013 ; Mander et al., 2013). Le modèle propose ainsi que les oscillations déclenchées par la phase active de l'oscillation lente favoriseraient la consolidation de la mémoire déclarative en permettant le transfert des représentations en mémoire de l'hippocampe vers le néocortex au cours du sommeil (Diekelmann & Born, 2010).

De manière intéressante, certaines études suggèrent que la relation entre la consolidation de la mémoire et les OL semble s'atténuer chez les personnes âgées. Par exemple, l'AOL ne serait plus

prédictive de la consolidation en mémoire chez elles (Scullin, 2013 ; Seeck-Hirschner et al., 2012). Également, une étude en stimulation par courant direct n'a pas réussi à augmenter la consolidation de la mémoire dépendante du lobe temporal en induisant de l'AOL chez des personnes âgées (Eggert et al., 2013). La raison pour laquelle le sommeil serait moins relié à la cognition chez les personnes âgées demeure inconnue. Il faut cependant tenir compte qu'une déconnexion anatomique entre les cortex frontaux et temporaux a déjà été documentée au cours de la prise en âge (Z. J. Chen, He, Rosa-Neto, Gong, & Evans, 2011 ; Montembeault et al., 2012). Bien que notre étude n'ait pas directement évalué la connectivité entre régions distantes, il serait envisageable que les modifications synaptiques liées à l'âge dans les lobes temporaux et frontaux compromettent la propagation des OL entre le cortex frontal et les régions temporales. Cette hypothèse suggère que, chez les sujets âgés, le déclenchement des oscillations à hautes fréquences par la phase active de l'oscillation lente, garants de la consolidation en mémoire, soit compromis.

#### **4.3.2. Rôle des OL dans la régulation du niveau de conscience lors du vieillissement**

Lors du sommeil lent, on observe une diminution de la réactivité à l'environnement extérieur et une diminution du niveau de conscience. Un rôle actif a été suggéré aux OL dans ce processus, compte tenu de l'interruption de la connectivité cortico-corticale durant la phase silencieuse de l'OL. Le fait qu'un stimulus envoyé durant la phase négative de l'OL sur l'EEG ne suscite aucune activation cérébrale à l'IRMf appuie élégamment cette hypothèse (Schabus et al., 2012). La propagation préférentielle des OL au sein du RMPD en SL, un réseau impliqué dans la régulation du niveau de conscience (Raichle & Snyder, 2007), laisse suggérer que la récurrence des états silencieux dans cette voie pourrait y provoquer une abolition de la connectivité cortico-corticale et expliquer la diminution du niveau de conscience en sommeil profond (Dang Vu et al., 2008 ; Murphy et al., 2009 ; Tononi & Koch, 2008). Dès lors, les études en utilisant l'IRMf montrent que l'entrée en sommeil lent serait associée à un découplage progressif de la connectivité fonctionnelle dans l'ensemble des réseaux du cerveau, particulièrement entre les structure du RMPD (Horovitz et al., 2009 ; Sämann et al., 2011 ; Spoormaker et al., 2010). De plus, la connectivité fonctionnelle au sein de ce réseau prédirait le niveau



de conscience dans plusieurs états: de l'état de conscience minimal au coma en passant par le sommeil (Crone et al., 2011 ; Danielson, Guo, & Blumenfeld, 2011 ; Fernández-Espejo et al., 2012 ; Vanhaudenhuyse et al., 2010)). Ces études suggèrent alors que la tendance des OL à se propager au sein du RMPD pourrait y permettre l'abolition de la connectivité fonctionnelle ainsi que la conscience.

Le vieillissement est associé à une fragmentation et un allègement des stades de sommeil, ainsi qu'à une augmentation considérable des plaintes subjectives quant à la qualité du sommeil (Ohayon et al., 2004). De même, la microstructure de la matière grise change considérablement dans le RMPD lors de la prise d'âge (Z. J. Chen et al., 2011 ; Lemaitre et al., 2012 ; Montembeault et al., 2012). Nous avons déjà avancé que les modifications d'épaisseur corticale dans le lobule pariétal supérieur pourraient changer les voies de propagation des OL dans le réseau « mode par défaut ». Ainsi, on observerait lors du vieillissement une raréfaction de la récurrence préférentielle des états silencieux dans les structures du RMPD. L'incapacité à soutenir fréquemment les états silencieux durant le sommeil profond dans les structures du RMPD pourrait alors compromettre la dissipation progressive de la conscience chez les personnes âgées. Autrement dit, le cerveau des adultes prenant de l'âge pourrait avoir plus de difficulté à se couper du monde extérieur étant donné une incapacité à abolir la communication cortico-corticale dans ce réseau. Conformément, des résultats préliminaires d'une étude d'IRMf à notre laboratoire indiquent que, durant le sommeil, certaines régions du RMPD ne se désengageraient pas aussi bien chez les individus âgés comparativement aux jeunes. Ces hypothèses laissent planer la possibilité que les changements neuroanatomiques dans la matière grise puissent altérer la propagation des états neuronaux sous-tendant les OL dans le RMPD et sous-tendre certains troubles du sommeil au cours du vieillissement normal. Ces résultats seront bientôt publiés.

#### **4.4. Limites**

Un certain nombre de limites et nuances méritent d'être mentionnées et discutées avant de tirer une conclusion au présent mémoire. Celles-ci seront présentées séquentiellement.

**Techniques de neuroimagerie.** Afin de mener la présente étude, nous avons utilisé l'ensemble des outils *CIVET* développés à l'Université McGill, permettant la mesure de l'épaisseur

corticale de manière automatisée sur tout le cortex à partir de l'IRM. Il faut toutefois noter qu'il existe plusieurs de ces techniques, et qu'elles n'ont pas toutes la même efficacité pour mesurer l'épaisseur corticale des différentes régions du cerveau. Plusieurs techniques et logiciels existent (FreeSurfer, CIVET, etc.) et ceux-ci n'utilisent pas nécessairement les mêmes algorithmes de prétraitements ou les mêmes méthodes de calcul. Cela introduit de la discordance entre les résultats de certaines études. Notamment, la mesure de l'épaisseur corticale nécessite qu'un algorithme automatisé sépare la surface corticale par une bordure définie entre la matière blanche et la matière grise – il s'agit là d'une procédure de segmentation du cortex. Tel que défini dans l'introduction de ce mémoire, cette bordure elle-même n'existe pas au niveau physiologique. On distingue la matière blanche de la matière grise en descendant progressivement à partir de la couche VI du néocortex. Toutefois, il existe tout de même des fibres d'axones dans les couches superficielles du cortex et il peut persister des corps cellulaires dans les couches profondes. Il n'y a donc pas véritablement de limites absolues pour distinguer la matière blanche et grise. Par exemple, les régions sensorielles primaires du cortex présentent un degré plus élevé de myélinisation (davantage de matière blanche). Ainsi, il est plus difficile dans ces régions d'isoler la bordure entre matière grise et blanche en ces régions, et il en résulte des mesures assez variables d'épaisseur corticale (Fischl & Dale, 2000). Dans ces cas, le rapport signal/bruit de la séquence d'acquisition utilisée devient critique afin d'obtenir une mesure fidèle d'épaisseur corticale. Ainsi, il se pourrait que nous n'ayons pas pu observer d'associations entre les OL et l'épaisseur corticale des régions où il est plus difficile de mesurer celle-ci. Des améliorations technologiques pourront potentiellement résoudre ce problème. Il sera donc essentiel de comparer notre travail avec de futures publications.

De plus, dans la plupart des études (tout comme dans la nôtre), il est souhaitable de comparer les groupes d'un échantillon recueilli sur une mesure neuroanatomique, ou encore de mettre en relation une région donnée avec une variable d'intérêt (comme les caractéristiques des OL). Cela implique donc de pouvoir comparer les cerveaux des individus les uns aux autres. Comme il existe une variabilité interindividuelle considérable, une procédure de recalage doit être utilisée afin de mettre en

correspondance chaque point du cortex entre tous les sujets. Ce recalage permet d'assurer l'alignement des cerveaux, nécessaire à la comparaison par groupe. Rapidement, celle-ci nécessite de modifier spatialement les données neuroanatomiques de tous les individus par plusieurs transformations linéaires et non linéaires, ce qui introduit nécessairement des distorsions dans l'épaisseur corticale. De même, dans notre cas spécifique, nous avons recalé tous les cerveaux de nos sujets sur un modèle anatomique moyen, fourni par le Montréal Neurological Institute. Comme le modèle moyen du MNI est un cerveau d'individu jeune, cela implique que l'un de nos deux groupes a subi davantage de transformations (le groupe de personnes âgées, en l'occurrence). Ainsi, il se pourrait que certaines coordonnées « moyennes » réfèrent à une coordonnée virtuelle n'existant pas réellement chez les personnes âgées (ayant été produite par un calcul). Des techniques seront ajoutées dans CIVET afin de créer des modèles spécifiques aux échantillons des études plutôt que d'utiliser des cerveaux prédéfinis.

Enfin, l'épaisseur corticale représente une mesure biologiquement déterminée constituée par la somme des cellules gliales, des arborisations dendritiques des neurones, de leurs corps cellulaires, ainsi que certains facteurs vasculaires. La variabilité de l'épaisseur corticale peut ainsi dépendre de variations de quelques-uns ou même dans l'ensemble de ces facteurs. Or, les interprétations ne cherchent pas à distinguer entre ces différents facteurs. Il devient alors intéressant d'interpréter cette mesure en fonction de la force qu'elle a, c'est-à-dire de la mettre en correspondance avec les données physiologiques accessibles. Il s'agit là de la raison pour laquelle ce mémoire a cherché à présenter les connaissances les plus à jour sur la structure physiologique du cerveau lors du vieillissement ainsi que sur la relation physiologique entre la structure corticale et les oscillations lentes. Ces connaissances nous amènent à poser comme axiome que les changements dans l'épaisseur corticale représentent des changements au niveau de la microstructure des arborisations dendritiques ainsi que des synapses plutôt que dans le nombre de neurones ou de cellules gliales. Cependant, les effets du vieillissement sur les cellules gliales sont encore peu connus, bien qu'il soit admis par consensus que celles-ci changent peu lors de la prise d'âge. Or, les études sur cette question sont rares, et il est admis que ces derniers participent à l'oscillation lente (Amzica & Massimini, 2002). Ces cellules ont longtemps été ignorées

dans le domaine des neurosciences et leur rôle devient de plus en plus évident, que ce soit dans le fonctionnement synaptique, dans la régulation des oscillations lentes et de la pression homéostatique, ainsi que dans les processus cognitifs de haut niveau (Halassa et al., 2009 ; Volterra & Meldolesi, 2005). Il demeure essentiel de poursuivre la recherche fondamentale sur les changements associés à l'âge dans la structure cérébrale, notamment au niveau des cellules gliales et de tenir compte de ces changements dans l'interprétation des résultats de la présente étude.

**Corrélation et causalité.** Les deux dernières hypothèses proposées dans la discussion, notamment quant au rôle des OL dans différentes fonctions cognitives (maintien du sommeil profond, consolidation de la mémoire), nous amènent à réfléchir aux conclusions qu'il est possible de tirer. Le présent travail de recherche a été entrepris en postulant que la génération, la régulation et la propagation des oscillations lentes dépendent intrinsèquement de l'organisation du cortex cérébral, qui est, elle, reliée avec certains processus de plasticité. Il faut cependant aussi tenir compte que plusieurs études suggèrent que le sommeil pourrait lui-même participer à la régulation de la plasticité du cerveau et favoriser plusieurs types d'apprentissages (Abel et al., 2013 ; Tononi & Cirelli, 2014). Le sommeil pourrait entre autres induire des changements dans les arborisations dendritiques et dans la myélinisation intracorticale lors du relâchement de glutamate sur les oligodendrocytes durant les états actifs (Wake, Lee, & Fields, 2011). Ainsi, il est possible que les OL elles-mêmes puissent favoriser certains changements structuraux dans le cerveau, notamment en groupant certaines oscillations à haute fréquence durant les états actifs, comme les fuseaux de sommeil, l'activité gamma et les oscillations à haute fréquence (Piantoni et al., 2013 ; Steriade, 2006 ; Walker & Stickgold, 2010).

L'idée que les transformations dans le sommeil puissent modifier la structure du cerveau, et ainsi, précipiter divers changements cognitifs devra être exploitée dans les études à venir. Par la nature même du procédé utilisé, des mesures corrélationnelles comme celles utilisées dans la présente étude ne permettront pas de répondre à cette question. Il faudra utiliser des méthodes expérimentales et/ou longitudinales pour investiguer l'effet des changements du sommeil sur la structure du cerveau.

#### **4.5. Conclusions et études futures**

Les résultats du présent mémoire suggèrent que les changements liés à l'âge dans la structure du cerveau expliquent les effets de l'âge sur la densité et l'amplitude des OL. Comme ces variables sont dépendantes de mécanismes homéostatiques et de plasticité, des études à venir devront s'intéresser à la relation entre la régulation homéostatique, la capacité d'induire des phénomènes de plasticité (ex. stimulation transcrânienne magnétique) et la neuroanatomie au cours du vieillissement. De même, il faudra aussi s'intéresser aux mécanismes par lesquels les OL favorisent la consolidation de la mémoire ainsi que la stabilisation du sommeil chez les adultes âgés. Étant donné le rôle fonctionnel de plus en plus souligné des OL dans la mémoire et les fonctions cognitives, la compréhension des mécanismes menant à leur génération est susceptible d'influer significativement sur les interventions utilisées dans le traitement de certains troubles cognitifs. Par exemple, certains auteurs suggèrent de modifier expérimentalement la structure du sommeil chez les personnes âgées afin de favoriser la consolidation de la mémoire et du sommeil, étant donné que ces manipulations ont été efficaces chez des jeunes. Or, la seule étude ayant tenté expérimentalement cette manipulation n'a pas réussi à influencer la mémoire chez des âgés (Eggert et al., 2013). Les prochaines études utilisant des techniques plus avancées telles que l'analyse de source en électroencéphalographie haute densité ou en magnétoencéphalographie permettront de tester de nouvelles hypothèses. Par exemple, une rupture de connectivité entre les lobes frontaux et temporaux pourrait changer la propagation des OL et le déclenchement d'oscillations à haute fréquence durant leur phase active, tels que les fuseaux de sommeil et l'activité gamma, chez les personnes âgées (Diekelmann & Born, 2010 ; Steriade, 2006). Ces expériences investiguant la relation entre les OL et les autres oscillations du SL en relation avec les fonctions cognitives permettront d'affiner notre connaissance des mécanismes sous-tendant les changements dans le sommeil et la cognition au cours du vieillissement.

Nous sommes à l'approche d'un changement de paradigme dans l'étude du sommeil. Longtemps considéré comme un besoin physiologique comme un autre, celui-ci semble maintenant indissociable du bon fonctionnement cérébral. Les cellules elles-mêmes ont besoin de repos, et il s'agit là d'un

progrès fondamental à la fois dans la compréhension du fonctionnement cérébral que dans les rôles et fonctions du sommeil. Ce dernier contribue à l'équilibre et au remodelage du cerveau à tous les niveaux : en supportant la fonction neuronale elle-même, mais aussi en ayant un rôle critique dans la réorganisation des vastes réseaux de l'encéphale (Tononi & Cirelli, 2014 ; Xie et al., 2013). Ces découvertes excitantes sont susceptibles d'avoir des conséquences fondamentales sur la manière dont nous concevons notre quotidien. L'emphasis continuelle sur la productivité dans nos sociétés modernes amène souvent les adultes à relayer leur sommeil au second plan. Parallèlement, on observe au cours de l'âge adulte des modifications majeures dans l'organisation du cerveau s'accompagnant d'une plus grande vulnérabilité à plusieurs psychopathologies et troubles neuropsychologiques, telles que la dépression et le trouble cognitif. Le rôle de la privation chronique de sommeil lors de l'âge adulte et de l'adolescence dans la précipitation des changements cérébraux pouvant prédisposer à ces pathologies demeure largement inconnu à ce jour. L'étude de ces questions sera en mesure de faire progresser conjointement la compréhension des changements cérébraux normaux durant la vie adulte, ainsi que le rôle du sommeil dans le bien-être et le fonctionnement psychologique.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abbott, L. F., Varela, J. A., Sen, K., & Nelson, S. B. (1997). Synaptic Depression and Cortical Gain Control. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5297), 221–224. doi :10.1126/science.275.5297.221
- Abel, T., Havekes, R., Saletin, J. M., & Walker, M. P. (2013). Sleep, plasticity and memory from molecules to whole-brain networks. *Current biology*, 23(17), R774–88.  
doi :10.1016/j.cub.2013.07.025
- Achermann, P., & Borbély, A. A. (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci*, 8, s683–93.
- Achermann, P., Dijk, D. J., Brunner, D. P., & Borbély, A. A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on EEG slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain research bulletin*, 31(1-2), 97–113.
- Adams, I. (1987). Comparison of synaptic changes in the precentral and postcentral cerebral cortex of aging humans: a quantitative ultrastructural study. *Neurobiology of aging*, 8(3), 203–212.
- Alexander-Bloch, A., Raznahan, A., Bullmore, E., & Giedd, J. (2013). The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks. *Journal of Neuroscience*, 33(7), 2889–2899. doi :10.1523/JNEUROSCI.3554-12.2013
- Allman, J. M., Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y., Manaye, K. F., Semendeferi, K., Erwin, J. M., et al. (2011). The von Economo neurons in the frontoinsular and anterior cingulate cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225(1), 59–71. doi :10.1111/j.1749-6632.2011.06011.x
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B., & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of Comparative Neurology*, 412(2), 319–341. doi :10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7
- Amzica, F., & Massimini, M. (2002). Glial and neuronal interactions during slow wave and paroxysmal

- activities in the neocortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 12(10), 1101–1113.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1995a). Disconnection of intracortical synaptic linkages disrupts synchronization of a slow oscillation. *Journal of Neuroscience*, 15(6), 4658–4677.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1995b). Short- and long-range neuronal synchronization of the slow (1 Hz) cortical oscillation. *Journal of Neurophysiology*, 73(1), 20–38. doi :10.1152/jn.00823.2013
- Amzica, F., & Steriade, M. (1997). The K-complex: its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*, 49(4), 952–959.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1998a). Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*, 82(3), 671–686.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1998b). Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107(2), 69–83. doi :10.1016/S0013-4694(98)00051-0
- Anderson, B., & Rutledge, V. (1996). Age and hemisphere effects on dendritic structure. *Brain : a journal of neurology*, 119 ( Pt 6), 1983–1990.
- Anderson, C., & Horne, J. A. (2003). Prefrontal cortex: links between low frequency delta EEG in sleep and neuropsychological performance in healthy, older people. *Psychophysiology*, 40(3), 349–357.
- Bernhardt, B. C., Chen, Z., He, Y., Evans, A. C., & Bernasconi, N. (2011). Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2147–2157. doi :10.1093/cercor/bhq291
- Bernhardt, B. C., Rozen, D. A., Worsley, K. J., Evans, A. C., Bernasconi, N., & Bernasconi, A. (2009). Thalamo-cortical network pathology in idiopathic generalized epilepsy: insights from MRI-based morphometric correlation analysis. *Neuroimage*, 46(2), 373–381.
- Bersagliere, A., & Achermann, P. (2010). Slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep electroencephalogram: effects of increased sleep pressure. *Journal of sleep research*, 19(1), 228–237. doi :10.1111/j.1365-2869.2009.00775.x



- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T. T., et al. (2008). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 119–129.  
doi :10.1196/annals.1417.015
- Borbély, A. A. (2001). From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. *Archives italiennes de biologie*, 139(1-2), 53–61.
- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 14(6), 557–568.
- Bourgeois, J. P., & Rakic, P. (1993). Changes of synaptic density in the primary visual cortex of the macaque monkey from fetal to adult stage. *The Journal of Neuroscience*, 13(7), 2801–2820.
- Bremer, F., & Bonnet, V. (1949). Les potentiels synaptiques et leur interprétation. *Arch. Sci. physiol*, 3, 489–518.
- Buchmann, A., Kurth, S., Ringli, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2011). Anatomical markers of sleep slow wave activity derived from structural magnetic resonance images. *Journal of sleep research*, 20(4), 506–513. doi :10.1111/j.1365-2869.2011.00916.x
- Burzynska, A. Z., Nagel, I. E., Preuschhof, C., Gluth, S., Bäckman, L., Li, S.-C., et al. (2012). Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Human brain mapping*, 33(7), 1607–1620. doi :10.1002/hbm.21311
- Bush, P., & Sejnowski, T. (1996). Inhibition synchronizes sparsely connected cortical neurons within and between columns in realistic network models. *Journal of Computational Neuroscience*, 3(2), 91–110.
- Buxhoeveden, D. P., & Casanova, M. F. (2002). The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain : a journal of neurology*, 125(Pt 5), 935–951. doi :10.1093/brain/awf110
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. (S.l.) : Oxford University Press.
- Buzsáki, G., & Chrobak, J. J. (1995). Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: a

- role for interneuronal networks. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(4), 504–510.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Publishing Group*, 13(6), 407–420. doi :10.1038/nrn3241
- Cajal, S. R. Y. (1899). *Comparative Study of the Sensory Areas of the Human Cortex*. (S.I.) : Domaine public.
- Cajochen, C., Foy, R., & Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep research online : SRO*, 2(3), 65–69.
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, 38(2), 232–242.
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the « middl » years of life (20-59 y). *Journal of sleep research*, 6(4), 230–237.
- Carrier, J., Monk, T. H., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1999). Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? *Chronobiology international*, 16(1), 79–91.
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., et al. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, 33(4), 758–766. doi :10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x
- Chauvette, S., Volgushev, M., & Timofeev, I. (2010). Origin of active states in local neocortical networks during slow sleep oscillation. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2660–2674. doi :10.1093/cercor/bhq009
- Chen, J.-Y., Chauvette, S., Skorheim, S., Timofeev, I., & Bazhenov, M. (2012). Interneuron-mediated inhibition synchronizes neuronal activity during slow oscillation. *The Journal of physiology*, 590(Pt 16), 3987–4010. doi :10.1113/jphysiol.2012.227462
- Chen, Z. J., He, Y., Rosa-Neto, P., Gong, G., & Evans, A. C. (2011). Age-related alterations in the

- modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 56(1), 235–245. doi :10.1016/j.neuroimage.2011.01.010
- Chistiakova, M., Bannon, N. M., Bazhenov, M., & Volgushev, M. (2014). Heterosynaptic Plasticity Multiple Mechanisms and Multiple Roles. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 1073858414529829. doi :10.1177/1073858414529829
- Cirelli, C. (2012). Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology*, 58(5), 441–445. doi :10.1159/000336149
- Conde, V., Vollmann, H., Sehm, B., Taubert, M., Villringer, A., & Ragert, P. (2012). Cortical thickness in primary sensorimotor cortex influences the effectiveness of paired associative stimulation. *Neuroimage*, 60(2), 864–870. doi :10.1016/j.neuroimage.2012.01.052
- Connors, B. W., Gutnick, M. J., & Prince, D. A. (1982). Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 48(6), 1302–1320.
- Contreras, D., & Steriade, M. (1995). Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *The Journal of Neuroscience*, 15(1 Pt 2), 604–622.
- Contreras, D., & Steriade, M. (1996). Spindle oscillation in cats: the role of corticothalamic feedback in a thalamically generated rhythm. *Journal of Physiology-London*, 490 ( Pt 1), 159–179.
- Contreras, D., Destexhe, A., Sejnowski, T. J., & Steriade, M. (1996a). Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5288), 771–774.
- Contreras, D., Timofeev, I., & Steriade, M. (1996b). Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks. *The Journal of physiology*, 494 ( Pt 1), 251–264.
- Crone, J. S., Ladurner, G., Höller, Y., Golaszewski, S., Trinka, E., & Kronbichler, M. (2011). Deactivation of the Default Mode Network as a Marker of Impaired Consciousness: An fMRI Study. *PloS one*, 6(10), e26373. doi :10.1371/journal.pone.0026373

- Csercsa, R., Dombovari, B., Fabo, D., Wittner, L., Eross, L., Entz, L., et al. (2010). Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain : a journal of neurology*, 133(9), 2814–2829.  
doi :10.1093/brain/awq169
- Cupp, C. J., & Uemura, E. (1980). Age-related changes in prefrontal cortex of *Macaca mulatta*: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Experimental neurology*, 69(1), 143–163.
- da Silva, F. L. (2013). EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron*, 80(5), 1112–1128.  
doi :10.1016/j.neuron.2013.10.017
- Dang Vu, T. T. (2012). Neuronal Oscillations in Sleep: Insights from Functional Neuroimaging. *NeuroMolecular Medicine*, 14(3), 154–167. doi :10.1007/s12017-012-8166-1
- Dang Vu, T. T., Desseilles, M., Laureys, S., Degueldre, C., Perrin, F., Phillips, C., et al. (2005). Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited. *Neuroimage*, 28(1), 14–21.  
doi :10.1016/j.neuroimage.2005.05.028
- Dang Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., et al. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(39), 15160–15165. doi :10.1073/pnas.0801819105
- Danielson, N. B., Guo, J. N., & Blumenfeld, H. (2011). The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behavioural neurology*, 24(1), 55–65. doi :10.3233/BEN-2011-0310
- de Brabander, J. M., Kramers, R. J., & Uylings, H. B. (1998). Layer-specific dendritic regression of pyramidal cells with ageing in the human prefrontal cortex. *The European journal of neuroscience*, 10(4), 1261–1269.
- DeFelipe, J., & Fariñas, I. (1992). The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Progress in Neurobiology*, 39(6), 563–607.
- Destexhe, A., Rudolph, M., & Paré, D. (2003). The high-conductance state of neocortical neurons in vivo. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(9), 739–751. doi :10.1038/nrn1198
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2),

114–126. doi :10.1038/nrn2762

- Dijk, D. J., Brunner, D. P., Beersma, D. G., & Borbély, A. A. (1990). Electroencephalogram power density and slow wave sleep as a function of prior waking and circadian phase. *Sleep*, 13(5), 430–440.
- Doran, S. M., Van Dongen, H. P., & Dinges, D. F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Archives italiennes de biologie*, 139(3), 253–267.
- Douglas, R. J., & Martin, K. A. C. (2007). Recurrent neuronal circuits in the neocortex. *Current biology*, 17(13), R496–500. doi :10.1016/j.cub.2007.04.024
- Duan, H., Wearne, S. L., Morrison, J. H., & Hof, P. R. (2002). Quantitative analysis of the dendritic morphology of corticocortical projection neurons in the macaque monkey association cortex. *Neuroscience*, 114(2), 349–359.
- Duan, H., Wearne, S. L., Rocher, A. B., Macedo, A., Morrison, J. H., & Hof, P. R. (2003). Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 13(9), 950–961.
- Dumitriu, D., Hao, J., Hara, Y., Kaufmann, J., Janssen, W. G. M., Lou, W., et al. (2010). Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *Journal of Neuroscience*, 30(22), 7507–7515.  
doi :10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010
- Dupret, D., Pleydell-Bouverie, B., & Csicsvari, J. (2008). Inhibitory interneurons and network oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(47), 18079–18080.  
doi :10.1073/pnas.0810064105
- Economo, von, C. F. (1929). *The Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*.
- Economo, von, C., & Koskinas, G. N. (1925). *Atlas of Cytoarchitectonics of the Adult Human Cerebral Cortex*. (S.l.) : S. Karger AG (Switzerland).
- Eggert, T., Dorn, H., Sauter, C., Nitsche, M. A., Bajbouj, M., & Danker-Hopfe, H. (2013). No Effects of

- Slow Oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Sleep-Dependent Memory Consolidation in Healthy Elderly Subjects. *Brain stimulation*, 6(6), 938–945.  
doi :10.1016/j.brs.2013.05.006
- Elston, G. N. (2003). Cortex, cognition and the cell: new insights into the pyramidal neuron and prefrontal function. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 13(11), 1124–1138.
- Elston, G. N., & Rosa, M. G. (1998). Morphological variation of layer III pyramidal neurones in the occipitotemporal pathway of the macaque monkey visual cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 8(3), 278–294. doi :10.5665/sleep.3570
- Elston, G. N., & Rosa, M. G. (2000). Pyramidal cells, patches, and cortical columns: a comparative study of infragranular neurons in TEO, TE, and the superior temporal polysensory area of the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, 20(24), RC117.
- Eschenko, O., Molle, M., Born, J., & Sara, S. J. (2006). Elevated Sleep Spindle Density after Learning or after Retrieval in Rats. *Journal of Neuroscience*, 26(50), 12914–12920.  
doi :10.1523/JNEUROSCI.3175-06.2006
- Fathi, D., Ueki, Y., Mima, T., Koganemaru, S., Nagamine, T., Tawfik, A., & Fukuyama, H. (2010). Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(1), 90–93. doi :10.1016/j.clinph.2009.07.048
- Favorov, O. V., & Diamond, M. E. (1990). Demonstration of discrete place-defined columns—segregates—in the cat SI. *Journal of Comparative Neurology*, 298(1), 97–112.  
doi :10.1002/cne.902980108
- Feinberg, I. (1989). Effects of maturation and aging on slow-wave sleep in man: implications for neurobiology. Dans *Slow Wave Sleep Physiological, Pathophysiological and Functional Aspects* (pp. 39–41). New-York : Slow Wave Sleep. Physiological. doi :10.1046/j.1440-1819.2000.00692.x/full

- Fernández-Espejo, D., Soddu, A., Cruse, D., Palacios, E. M., Junque, C., Vanhaudenhuyse, A., et al. (2012). A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Annals of neurology*, 72(3), 335–343. doi :10.1002/ana.23635
- Ferrara, M., & De Gennaro, L. (2011). Going local: insights from EEG and stereo-EEG studies of the human sleep-wake cycle. *Current topics in medicinal chemistry*, 11(19), 2423–2437.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050–11055. doi :10.1073/pnas.200033797
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fischl, B., & Reinvang, I. (2007). Cognitive function, P3a/P3b brain potentials, and cortical thickness in aging. *Human brain mapping*, 28(11), 1098–1116. doi :10.1002/hbm.20335
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., et al. (2009). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, 19(9), 2001–2012. doi :10.1093/cercor/bhn232
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(5), 1154–1165. doi :10.1016/j.neubiorev.2010.12.003
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behavioral neuroscience*, 121(1), 1–10. doi :10.1037/0735-7044.121.1.1
- Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., et al. (2012). NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Frontiers in neurology*, 3, 176. doi :10.3389/fneur.2012.00176
- Frank, M. G., & Cantera, R. (2014). Sleep, clocks, and synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 1–11. doi :10.1016/j.tins.2014.06.005
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal

coherence. *Trends in cognitive sciences*.

Fuster, J. (2008). *The Prefrontal Cortex*. (S.l.) : Elsevier.

Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of sleep research*, 10(3), 165–172. doi :10.1046/j.1365-2869.2001.00252.x

Giedd, J. N. (2004). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 77–85. doi :10.1196/annals.1308.009

Gómez-Isla, T., Price, J. L., McKeel, D. W., Morris, J. C., Growdon, J. H., & Hyman, B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 16(14), 4491–4500.

Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, 19(1), 72–78. doi :10.1093/cercor/bhn059

Gusnard, D. A., Raichle, M. E., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685–694. doi :10.1038/35094500

Haider, B., Duque, A., Hasenstaub, A. R., & McCormick, D. A. (2006). Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *Journal of Neuroscience*, 26(17), 4535–4545. doi :10.1523/JNEUROSCI.5297-05.2006

Halassa, M. M., Florian, C., Fellin, T., Munoz, J. R., Lee, S.-Y., Abel, T., et al. (2009). Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron*, 61(2), 213–219. doi :10.1016/j.neuron.2008.11.024

Hanlon, E. C., Vyazovskiy, V. V., Faraguna, U., Tononi, G., & Cirelli, C. (2011). Synaptic potentiation and sleep need: clues from molecular and electrophysiological studies. *Current topics in medicinal chemistry*, 11(19), 2472–2482.

Hansel, D., Mato, G., & Meunier, C. (1995). Synchrony in Excitatory Neural Networks. *Neural*



- Computation*, 7(2), 307–337. doi :10.1162/neco.1995.7.2.307
- Hebb, D. O. (2002). *The Organization of Behavior*. (S.l.) : Psychology Press.
- Hinard, V., Mikhail, C., Pradervand, S., Curie, T., Houtkooper, R. H., Auwerx, J., et al. (2012). Key electrophysiological, molecular, and metabolic signatures of sleep and wakefulness revealed in primary cortical cultures. *Journal of Neuroscience*, 32(36), 12506–12517. doi :10.1523/JNEUROSCI.2306-12.2012
- Hof, P. R., Duan, H., Page, T. L., Einstein, M., Wicinski, B., He, Y., et al. (2002). Age-related changes in GluR2 and NMDAR1 glutamate receptor subunit protein immunoreactivity in corticocortically projecting neurons in macaque and patas monkeys. *Brain research*, 928(1-2), 175–186.
- Horn, A., Ostwald, D., Reiser, M., & Blankenburg, F. (2013). The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage*. doi :10.1016/j.neuroimage.2013.09.069
- Horne, J. A. (1988). Sleep loss and « divergen »" thinking ability. *Sleep*, 11(6), 528–536.
- Horowitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., & Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(27), 11376–11381. doi :10.1073/pnas.0901435106
- Huber, R., Määttä, S., Esser, S. K., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Watson, A., et al. (2008). Measures of cortical plasticity after transcranial paired associative stimulation predict changes in electroencephalogram slow-wave activity during subsequent sleep. *Journal of Neuroscience*, 28(31), 7911–7918. doi :10.1523/JNEUROSCI.1636-08.2008
- Hutcheon, B., & Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in Neurosciences*, 23(5), 216–222.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), 167–178. doi :10.1002/(SICI)1096-9861(19971020)387:2<167::AID-CNE1>3.0.CO;2-Z
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based

- cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*, 48(2), 371–380.  
doi :10.1016/j.neuroimage.2009.06.043
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*.
- Jacobs, B., Driscoll, L., & Schall, M. (1997). Life-span dendritic and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *The Journal of Comparative Neurology*, 386(4), 661–680.  
doi :10.1002/(SICI)1096-9861(19971006)386:4<661::AID-CNE11>3.0.CO;2-N
- Jones, E. G. (2001). The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends in Neurosciences*, 24(10), 595–601.
- Kaas, J. H. (2012). Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 Suppl 1(Supplement 1), 10655–10660.  
doi :10.1073/pnas.1201892109
- Kandel, E. (2012). *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. (S.l.) : McGraw-Hill Professional.
- Killgore, W. D. S. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in brain research*, 185, 105–129. doi :10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5
- Koo, B.-B., Schettler, S. P., Murray, D. E., Lee, J. M., Killiany, R. J., Rosene, D. L., et al. (2012). Age-related effects on cortical thickness patterns of the Rhesus monkey brain. *Neurobiology of aging*, 33(1), 200.e23–31. doi :10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.010
- la Fougère, C., Grant, S., Kostikov, A., Schirmacher, R., Gravel, P., Schipper, H. M., et al. (2011). Where in-vivo imaging meets cytoarchitectonics: The relationship between cortical thickness and neuronal density measured with high-resolution [18F]flumazenil-PET. *Neuroimage*, 56(3), 951–960. doi :10.1016/j.neuroimage.2010.11.015
- Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Latreille, V., Vandewalle, G., Martin, N., Filipini, D., et al. (2012). Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects. *PloS one*, 7(8), e43224. doi :10.1371/journal.pone.0043224

- Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Martin, N., Latreille, V., Dubé, J., Bouchard, M., et al. (2013). Sleep spindles and rapid eye movement sleep as predictors of next morning cognitive performance in healthy middle-aged and older participants. *Journal of sleep research*. doi :10.1111/jsr.12108
- Landolt, H. P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369–377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain research*, 738(2), 205–212.
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of aging*, 33(3), 617.e1–9. doi :10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013
- Lemieux, M., Chauvette, S., & Timofeev, I. (2014). Neocortical inhibitory activities and long-range afferents contribute to the synchronous onset of silent states of the neocortical slow oscillation. *Journal of Neurophysiology*, jn.00858.2013. doi :10.1152/jn.00858.2013
- Lerch, J. (2006). *Measuring Cortical Thickness*. (A. Evans, Éd.).
- Leuba, G. (1983). Aging of dendrites in the cerebral cortex of the mouse. *Neuropathology and applied neurobiology*, 9(6), 467–475.
- Linde, L., & Bergström, M. (1992). The effect of one night without sleep on problem-solving and immediate recall. *Psychological research*, 54(2), 127–136.
- List, J., Kùbke, J. C., Lindenberger, R., Kùlzow, N., Kerti, L., Witte, V., & Flöel, A. (2013). Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *Neuroimage*, 83(C), 809–816. doi :10.1016/j.neuroimage.2013.07.033
- Llinas, R., Ribary, U., Contreras, D., & Pedroarena, C. (1998). The neuronal basis for consciousness. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 353(1377),

- 1841–1849. doi :10.1098/rstb.1998.0336
- Llinás, R. R., & Steriade, M. (2006). Bursting of Thalamic Neurons and States of Vigilance. *Journal of Neurophysiology*, 95(6), 3297–3308. doi :10.1152/jn.00166.2006
- Lorente de No, R. (1947). Action potential of the motoneurons of the hypoglossus nucleus. *Journal of cellular physiology*, 29(3), 207–287.
- Lucey, B. P., & Bateman, R. J. (2014). Amyloid- $\beta$  diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*, 35S2, S29–S34.  
doi :10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035
- Luebke, J. I., Chang, Y. M., Moore, T. L., & Rosene, D. L. (2004). Normal aging results in decreased synaptic excitation and increased synaptic inhibition of layer 2/3 pyramidal cells in the monkey prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125(1), 277–288. doi :10.1016/j.neuroscience.2004.01.035
- Lytton, W. W., & Sejnowski, T. J. (1991). Simulations of cortical pyramidal neurons synchronized by inhibitory interneurons. *Journal of Neurophysiology*, 66(3), 1059–1079.
- Magoun, H. W. (1952). An ascending reticular activating system in the brain stem. *A.M.A. Archives of Neurology & Psychiatry*, 67(2), 145–154. doi :10.1001/archneurpsyc.1952.02320140013002
- Mander, B. A., Rao, V., Lu, B., Saletin, J. M., Lindquist, J. R., Ancoli-Israel, S., et al. (2013). Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature neuroscience*, 16(3), 357–364. doi :10.1038/nn.3324
- Maret, S., Faraguna, U., Nelson, A. B., Cirelli, C., & Tononi, G. (2011). Sleep and waking modulate spine turnover in the adolescent mouse cortex. *Nature neuroscience*, 14(11), 1418–1420.  
doi :10.1038/nn.2934
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., & Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(10), 793–807.  
doi :10.1038/nrn1519
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep

- potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610–613. doi :10.1038/nature05278
- Martin, N., Lafortune, M., Godbout, J., Barakat, M., Robillard, R., Poirier, G., et al. (2013). Topography of age-related changes in sleep spindles. *Neurobiology of aging*, 34(2), 468–476.  
doi :10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.020
- Massimini, M., & Amzica, F. (2001). Extracellular calcium fluctuations and intracellular potentials in the cortex during the slow sleep oscillation. *Journal of Neurophysiology*, 85(3), 1346–1350.
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., & Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *Journal of Neuroscience*, 24(31), 6862–6870. doi :10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004
- Maynard, K. R., & Stein, E. (2012). DSCAM Contributes to Dendrite Arborization and Spine Formation in the Developing Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16637–16650.  
doi :10.1523/JNEUROSCI.2811-12.2012
- McDermott, C. M., Hardy, M. N., Bazan, N. G., & Magee, J. C. (2006). Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. *The Journal of physiology*, 570(Pt 3), 553–565. doi :10.1113/jphysiol.2005.093781
- Menicucci, D., Piarulli, A., Debarnot, U., d'Ascanio, P., Landi, A., & Gemignani, A. (2009). Functional structure of spontaneous sleep slow oscillation activity in humans. *PloS one*, 4(10), e7601.  
doi :10.1371/journal.pone.0007601
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J.-F., Monchi, O., et al. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *Neuroimage*, 63(2), 754–759.  
doi :10.1016/j.neuroimage.2012.06.052
- Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature Reviews Neuroscience*, 1–11. doi :10.1038/nrn3200
- Morrison, J. H., & Hof, P. R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5337), 412–419.

- Morrison, J. H., & Hof, P. R. (2007). Life and death of neurons in the aging cerebral cortex. *International review of neurobiology*, 81, 41–57. doi :10.1016/S0074-7742(06)81004-4
- Mountcastle, V. B. (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 20(4), 408–434.
- Mountcastle, V. B. (1998). *Perceptual Neuroscience*. (S.I.) : Harvard University Press.
- Mölle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 22(24), 10941–10947.
- Murakami, S., & Okada, Y. (2006). Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *The Journal of physiology*, 575(Pt 3), 925–936. doi :10.1113/jphysiol.2006.105379
- Murphy, M., Riedner, B. A., Huber, R., Massimini, M., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2009). Source modeling sleep slow waves. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1608–1613. doi :10.1073/pnas.0807933106
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., et al. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, 20(5), 1402–1410. doi :10.1111/j.1460-9568.2004.03580.x
- Nakamura, S., Akiguchi, I., Kameyama, M., & Mizuno, N. (1985). Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta neuropathologica*, 65(3-4), 281–284.
- Nielsen, T. A. (2000). A review of mentation in REM and NREM sleep: « cover »" REM sleep as a possible reconciliation of two opposing models. *The Behavioral and brain sciences*, 23(6), 851–66–discussion 904–1121.
- Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I., & Tononi, G. (2011). Regional Slow Waves and Spindles in Human Sleep. *Neuron*, 70(1), 153–169.

doi :10.1016/j.neuron.2011.02.043

- Nita, D. A., Steriade, M., & Amzica, F. (2003). Hyperpolarisation rectification in cat lateral geniculate neurons modulated by intact corticothalamic projections. *The Journal of physiology*, 552(Pt 1), 325–332. doi :10.1113/jphysiol.2003.050310
- Núñez, A., Curró Dossi, R., Contreras, D., & Steriade, M. (1992). Intracellular evidence for incompatibility between spindle and delta oscillations in thalamocortical neurons of cat. *Neuroscience*, 48(1), 75–85.
- Obermayer, K., & Blasdel, G. G. (1993). Geometry of orientation and ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Journal of Neuroscience*, 13(10), 4114–4129.
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255–1273.
- Okada, Y. (1983). *Neurogenesis of evoked magnetic fields*. (S.I.) : Biomagnetism.
- Okada, Y. C., Wu, J., & Kyuhou, S. (1997). Genesis of MEG signals in a mammalian CNS structure. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(4), 474–485.
- Patrick, G. T. W., & Gilbert, A. (1896). Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa : On the Effects of Loss of Sleep. *The Psychological Review*, 3, 469–483.
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 947–957. doi :10.1038/nrn2513
- Peinado, M. A., Quesada, A., Pedrosa, J. A., Martinez, M., Esteban, F. J., Del Moral, M. L., & Peinado, J. M. (1997). Light microscopic quantification of morphological changes during aging in neurons and glia of the rat parietal cortex. *The Anatomical record*, 247(3), 420–425.  
doi :10.1002/(SICI)1097-0185(199703)247:3<420::AID-AR14>3.0.CO;2-R
- Peters, A. (1993). The absence of significant neuronal loss from cerebral cortex with age. *Neurobiology of aging*, 14(6), 657–658.

- Peters, A., & Kemper, T. (2012). A review of the structural alterations in the cerebral hemispheres of the aging rhesus monkey. *Neurobiology of aging*, 33(10), 2357–2372.  
doi :10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.015
- Peters, A., & Sethares, C. (1996). Myelinated axons and the pyramidal cell modules in monkey primary visual cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 365(2), 232–255. doi :10.1002/(SICI)1096-9861(19960205)365:2<232::AID-CNE3>3.0.CO;2-6
- Peters, A., Sethares, C., & Moss, M. B. (1998). The effects of aging on layer 1 in area 46 of prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 8(8), 671–684.
- Piantoni, G., Poil, S.-S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. W., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual Differences in White Matter Diffusion Affect Sleep Oscillations. *Journal of Neuroscience*, 33(1), 227–233. doi :10.1523/JNEUROSCI.2030-12.2013
- Pilcher, J. J., & Huffcutt, A. I. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep*, 19(4), 318–326.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., & Snyder, A. Z. (2001). A default mode of brain function.  
Communication présentée au 11th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM).
- Riedner, B. A., Vyazovskiy, V. V., Huber, R., Massimini, M., Esser, S., Murphy, M., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 30(12), 1643–1657.
- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S., & Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of sleep research*, 19(3), 455–465. doi :10.1111/j.1365-2869.2010.00820.x
- Rudolph, Michelle, Pospischil, M., Timofeev, I., & Destexhe, A. (2007). Inhibition determines membrane potential dynamics and controls action potential generation in awake and sleeping cat



- cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(20), 5280–5290. doi :10.1523/JNEUROSCI.4652-06.2007
- Saletin, J. M., van der Helm, E., & Walker, M. P. (2013). Structural brain correlates of human sleep oscillations. *Neuroimage*, 83, 658–668. doi :10.1016/j.neuroimage.2013.06.021
- Sanchez-Vives, M. V., & McCormick, D. A. (2000). Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nature neuroscience*, 3(10), 1027–1034. doi :10.1038/79848
- Sanchez-Vives, M. V., Mattia, M., Compte, A., Perez-Zabalza, M., Winograd, M., Descalzo, V. F., & Reig, R. (2010). Inhibitory modulation of cortical up states. *Journal of Neurophysiology*, 104(3), 1314–1324. doi :10.1152/jn.00178.2010
- Sämann, P. G., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., et al. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2082–2093. doi :10.1093/cercor/bhq295
- Schabus, M., Dang Vu, T. T., Heib, D. P. J., Boly, M., Desseilles, M., Vandewalle, G., et al. (2012). The Fate of Incoming Stimuli during NREM Sleep is Determined by Spindles and the Phase of the Slow Oscillation. *Frontiers in neurology*, 3, 40. doi :10.3389/fneur.2012.00040
- Schnack, H. G., van Haren, N. E. M., Brouwer, R. M., Evans, A., Durston, S., Boomsma, D. I., et al. (2014). Changes in Thickness and Surface Area of the Human Cortex and Their Relationship with Intelligence. *Cerebral Cortex*, bht357. doi :10.1093/cercor/bht357
- Schüz, A., & Palm, G. (1989). Density of neurons and synapses in the cerebral cortex of the mouse. *Journal of Comparative Neurology*, 286(4), 442–455. doi :10.1002/cne.902860404
- Scullin, M. K. (2013). Sleep, memory, and aging: the link between slow-wave sleep and episodic memory changes from younger to older adults. *Psychology and aging*, 28(1), 105–114. doi :10.1037/a0028830
- Seeck-Hirschner, M., Baier, P. C., Weinhold, S. L., Dittmar, M., Heiermann, S., Aldenhoff, J. B., & Göder, R. (2012). Declarative memory performance is associated with the number of sleep spindles in elderly women. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American*

- Association for Geriatric Psychiatry*, 20(9), 782–788. doi :10.1097/JGP.0b013e31823033da
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., et al. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(14), 3586–3594. doi :10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008
- Skoglund, T. S., Pascher, R., & Berthold, C. H. (1996). Heterogeneity in the columnar number of neurons in different neocortical areas in the rat. *Neuroscience letters*, 208(2), 97–100.
- Soltesz, I. (2006). *Diversity in the neuronal machine: order and variability in interneuronal microcircuits*. United States : Oxford University Press. doi :10.1002/dneu.20815/full
- Spoormaker, V. I., Schröter, M. S., Gleiser, P. M., Andrade, K. C., Dresler, M., Wehrle, R., et al. (2010). Development of a large-scale functional brain network during human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 30(34), 11379–11387. doi :10.1523/JNEUROSCI.2015-10.2010
- Spruston, N. (2008). Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 206–221. doi :10.1038/nrn2286
- Stark, E., Roux, L., Eichler, R., Senzai, Y., Royer, S., & Buzsáki, G. (2014). Pyramidal Cell-Interneuron Interactions Underlie Hippocampal Ripple Oscillations. *Neuron*, 83(2), 467–480. doi :10.1016/j.neuron.2014.06.023
- Steriade, M. (1996). Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5259), 225–226.
- Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 101(2), 243–276. doi :10.1016/S0306-4522(00)00353-5
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137(4), 1087–1106. doi :10.1016/j.neuroscience.2005.10.029
- Steriade, M., Domich, L., Oakson, G., & Deschênes, M. (1987). The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *Journal of Neurophysiology*, 57(1), 260–273.
- Steriade, M., Nuñez, A., & Amzica, F. (1993a). A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons

- in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, 13(8), 3252–3265.
- Steriade, M., Nuñez, A., & Amzica, F. (1993b). Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *Journal of Neuroscience*, 13(8), 3266–3283.
- Swindale, N. V. (1990). Is the cerebral cortex modular? *Trends in Neurosciences*, 13(12), 487–492.  
doi :10.1016/0166-2236(90)90082-L
- Tamnes, C. K., Østby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2010). Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cerebral Cortex*, 20(3), 534–548.  
doi :10.1093/cercor/bhp118
- Timofeev, I. (2012). Local origin of slow EEG waves during sleep. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni IP Pavlova*. doi :10.7868/S0044467713010139
- Timofeev, I., & Bazhenov, M. (2005). Mechanisms and biological role of thalamocortical oscillations. Dans C. F, *Trends in Chronobiology Research* (pp. 1–47). (S.l.) : Nova Science Publishers, Inc.
- Timofeev, I., & Steriade, M. (1996). Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *Journal of Neurophysiology*, 76(6), 4152–4168.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep medicine reviews*, 10(1), 49–62.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2012). Time to be SHY? Some comments on sleep and synaptic homeostasis. *Neural plasticity*, 2012(12), 415250–12. doi :10.1155/2012/415250
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12–34. doi :10.1016/j.neuron.2013.12.025
- Tononi, G., & Koch, C. (2008). The neural correlates of consciousness: an update. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 239–261. doi :10.1196/annals.1440.004
- Traub, R. D., Jefferys, J. G., & Whittington, M. A. (1997). Simulation of gamma rhythms in networks of

- interneurons and pyramidal cells. *Journal of Computational Neuroscience*, 4(2), 141–150.
- Traub, R. D., Whittington, M. A., Stanford, I. M., & Jefferys, J. G. (1996). A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*, 383(6601), 621–624.  
doi :10.1038/383621a0
- Uemura, E. (1980). Age-related changes in prefrontal cortex of *Macaca mulatta*: synaptic density. *Experimental neurology*, 69(1), 164–172.
- van den Heuvel, M. P., & Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, 31(44), 15775–15786. doi :10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011
- van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., Goni, J., & Sporns, O. (2012). High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(28), 11372–11377. doi :10.1073/pnas.1203593109
- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J.-F., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., et al. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain : a journal of neurology*, 133(Pt 1), 161–171.  
doi :10.1093/brain/awp313
- Vaughan, D. W. (1977). Age-related deterioration of pyramidal cell basal dendrites in rat auditory cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 171(4), 501–515. doi :10.1002/cne.901710406
- Volgushev, M., Chauvette, S., & Timofeev, I. (2011). Long-range correlation of the membrane potential in neocortical neurons during slow oscillation. *Progress in brain research*, 193, 181–199.  
doi :10.1016/B978-0-444-53839-0.00012-0
- Volgushev, M., Chauvette, S., Mukovski, M., & Timofeev, I. (2006). Precise long-range synchronization of activity and silence in neocortical neurons during slow-wave oscillations [corrected]. *Journal of Neuroscience*, 26(21), 5665–5672. doi :10.1523/JNEUROSCI.0279-06.2006
- Volterra, A., & Meldolesi, J. (2005). Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(8), 626–640. doi :10.1038/nrn1722

- Vyazovskiy, V. V., & Harris, K. D. (2013). Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 443–451.  
doi :10.1038/nrn3494
- Vyazovskiy, V. V., Olcese, U., Lazimy, Y. M., Faraguna, U., Esser, S. K., Williams, J. C., et al. (2009). Cortical Firing and Sleep Homeostasis. *Neuron*, 63(6), 865–878. doi :10.1016/j.neuron.2009.08.024
- Vyazovskiy, V. V., Riedner, B. A., Cirelli, C., & Tononi, G. (2007). Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*, 30(12), 1631–1642.
- Wake, H., Lee, P. R., & Fields, R. D. (2011). Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6049), 1647–1651.  
doi :10.1126/science.1206998
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(3), 218–author reply 218. doi :10.1038/nrn2762-c1
- Walker, M. P., Liston, C., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Brain research. Cognitive brain research*, 14(3), 317–324.
- Wallace, E., Benayoun, M., van Drongelen, W., & Cowan, J. D. (2011). Emergent Oscillations in Networks of Stochastic Spiking Neurons. *PloS one*, 6(5). doi :10.1371/journal.pone.0014804
- Werth, E., Achermann, P., & Borbély, A. A. (1997). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *Journal of sleep research*, 6(2), 102–112.
- Wester, J. C., & Contreras, D. (2012). Columnar interactions determine horizontal propagation of recurrent network activity in neocortex. *Journal of Neuroscience*, 32(16), 5454–5471.  
doi :10.1523/JNEUROSCI.5006-11.2012
- Wigren, H.-K., Rytönen, K.-M., & Porkka-Heiskanen, T. (2009). Basal forebrain lactate release and promotion of cortical arousal during prolonged waking is attenuated in aging. *Journal of*

- Neuroscience*, 29(37), 11698–11707. doi :10.1523/JNEUROSCI.5773-08.2009
- Wigren, H.-K., Schepens, M., Matto, V., Stenberg, D., & Porkka-Heiskanen, T. (2007). Glutamatergic stimulation of the basal forebrain elevates extracellular adenosine and increases the subsequent sleep. *Neuroscience*, 147(3), 811–823. doi :10.1016/j.neuroscience.2007.04.046
- Winer, J. A., & Larue, D. T. (1989). Populations of GABAergic neurons and axons in layer I of rat auditory cortex. *Neuroscience*, 33(3), 499–515. doi :10.1016/0306-4522(89)90402-8
- Wong, T. P., Marchese, G., Casu, M. A., Ribeiro-da-Silva, A., Cuellar, A. C., & De Koninck, Y. (2006). Imbalance towards inhibition as a substrate of aging-associated cognitive impairment. *Neuroscience letters*, 397(1-2), 64–68. doi :10.1016/j.neulet.2005.11.055
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., et al. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6156), 373–377. doi :10.1126/science.1241224
- Yang, Z., Chang, C., Xu, T., Jiang, L., Handwerker, D. A., Castellanos, F. X., et al. (2014). Connectivity trajectory across lifespan differentiates the precuneus from the default network. *Neuroimage*, 89(C), 45–56. doi :10.1016/j.neuroimage.2013.10.039
- Yoo, S.-S., Hu, P. T., Gujar, N., Jolesz, F. A., & Walker, M. P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature neuroscience*, 10(3), 385–392. doi :10.1038/nn1851
- Young, A. B., & Chu, D. (1990). Distribution of GABAA and GABAB receptors in mammalian brain: Potential targets for drug development. *Drug development research*, 21(3), 161–167. doi :10.1002/ddr.430210303
- Zavada, A., Strijkstra, A. M., Boerema, A. S., Daan, S., & Beersma, D. G. M. (2009). Evidence for differential human slow-wave activity regulation across the brain. *Journal of sleep research*, 18(1), 3–10. doi :10.1111/j.1365-2869.2008.00696.x